

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 6 月 7 日 (07.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/40204 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 271/10, 271/12, 413/12, 413/06, C07K 5/065, 5/062, A61K 31/4245, 31/4439, 31/497, 31/5355, 31/427, 31/454, A61P 29/00, 37/06, 7/04, 9/00, 35/00, 31/18, 33/10, 25/18, 25/28, 11/00, 3/14, 5/06

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08515

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) 国際出願日: 2000 年 12 月 1 日 (01.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/344451 1999 年 12 月 3 日 (03.12.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

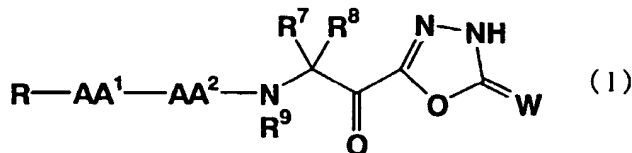
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大元和之 (OHMOTO, Kazuyuki) [JP/JP], 板垣伊織 (ITAGAKI, Iori) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1,3,4-OXADIAZOLINE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THESE DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤



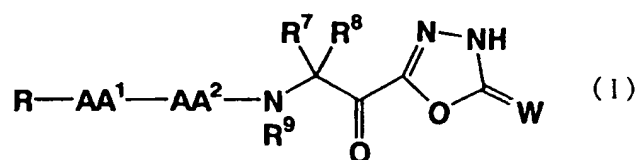
(57) Abstract: 1,3,4-Oxadiazoline derivatives represented by general formula (I) and nontoxic salts thereof, wherein W represents O or S; R represents hydrogen, alkyl, CycA, etc.; AA¹ represents a single bond, an amino acid residue, etc.; AA² represents a single bond, an amino acid residue, etc.; R⁷ and R⁸ represent each hydrogen, alkyl, etc.; and R⁹ represents hydrogen, alkyl, etc. Because of having a cysteine protease inhibitory activity, the compounds of general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for inflammatory diseases, diseases induced by apoptosis, diseases induced in immune response failure, autoimmune diseases, diseases induced by the degradation of biological constituting proteins, shock, circulatory disorder, blood coagulation system disorder, malignant tumor, acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex (ARC), parasitosis, neurodegenerative diseases, lung disorder, bone resorption diseases, endocrine hyperenergia diseases, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、WはO、S；Rは水素、アルキル、CycA等；AA¹は単結合、アミノ酸残基等；AA²は単結合、アミノ酸残基等；R⁷、R⁸は水素、アルキル等；R⁹は水素、アルキル等)で示される1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体およびその非毒性塩。

一般式 (I) の化合物は、システインプロテアーゼ阻害活性を有し、炎症性疾患、アポトーシスによる疾患、免疫応答の異常による疾患、自己免疫性疾患、生体構成蛋白質の分解による疾患、ショック、循環器系異常、血液凝固系の異常、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) および AIDS 関連疾患 (ARC)、寄生虫性疾患、神経変性性疾患、肺障害、骨吸収性疾患、内分泌亢進性疾患等の予防および／または治療剤として有用である。

明 細 書

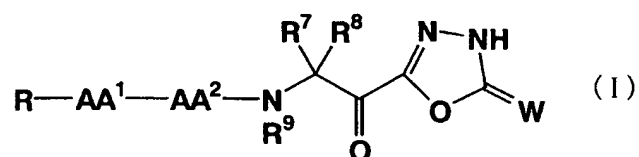
1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤

5 技術分野

本発明は1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体に関する。

さらに詳しくは、

1) 一般式 (I)



10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体およびその非毒性塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15 背景技術

システインプロテアーゼは活性中心にシステイン残基を持ち、これを中心にして蛋白質分解を触媒する酵素群の総称である。動物細胞中にはカテプシンファミリーやカルパイン、カスパーゼー1など、非常に多種類の存在が知られている。システインプロテアーゼは各種の細胞中に広く存在し、前駆蛋白質の活性型への変換(プロセッシング)や不要となった蛋白質の分解処理など、生体維持にとって基本的で不可欠な作用を担っている。現在に至ってもその生理作用に関して盛んに研究されているが、その研究が進展し酵素の特徴が明らかになるに連れ、システインプロテアーゼは実に様々な疾病の原

因としてもとらえられるようになってきた。

免疫応答の初期段階で重要な役割を果たす抗原提示細胞において、カテプシン S [J. Immunol., 161, 2731 (1998) 参照] やカテプシン L [J. Exp. Med., 183, 1331 (1996) 参照] が主要組織適合抗原クラス II のプロセッシングを担っていることが明らかとなっている。抗原で惹起した実験的な炎症反応モデルに対してカテプシン S の特異的阻害剤が抑制作用を示した [J. Clin. Invest., 101, 2351 (1998) 参照]。また、リーシュマニア感染免疫反応モデルにおいてカテプシン B 阻害剤が免疫反応を制御し、この作用を介して原虫の増殖を抑制した成績が報告されている [J. Immunol., 161, 2120 (1998) 参照]。インビトロ (in vitro) では T 細胞受容体刺激により誘導されるアポトーシスをカルパイン阻害剤やシステインプロテアーゼ阻害剤 E-64 が抑制する成績が得られている [J. Exp. Med., 178, 1693 (1993) 参照]。免疫反応の進行にシステインプロテアーゼの関与は非常に大きいものと考えられる。

カスパーゼ-1 またはそれに類似したシステインプロテアーゼが、アポトーシスを含めた細胞死の機構において重要な位置を占めることが推測されている。そこで、アポトーシスに関与する疾患、例えば、感染症、免疫機能および脳機能の低下または亢進あるいは腫瘍等の予防および/または治療剤として用いることが期待される。アポトーシスに関与する疾患としては後天性免疫不全症候群 (AIDS)、AIDS 関連疾患 (ARC)、成人 T 細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、ブドウ膜炎等の HIV または HTLV-1 関連疾患や C 型肝炎等のウイルス関連疾患、ガン、全身性エリテマトーデスや慢性関節リウマチ等の膠原病、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、インスリン依存型 (I 型) 糖尿病等の自己免疫疾患、骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (DIC) 等の血小板減少を伴う各種疾患、

C型、A型、B型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィーおよび末梢神経傷害等が挙げられる。

さらに、カスパーゼ-1はインターロイキン- 1β (IL- 1β) の産生を介して様々な炎症性あるいは免疫異常に起因する疾患に関与している。その関与が示されている疾患は多く、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、インスリン依存性 (I型) 糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、感染症、臓器移植による拒絶反応、移植片対宿主病、乾癬、歯周病 [以上、N. Eng. J. Med., 328, 106 (1993) 参照]、脾炎 [J. Interferon Cytokine Res., 17, 113 (1997) 参照]、肝炎 [J. Leuko. Biol., 58, 90 (1995) 参照]、糸球体腎炎 [Kidney Int., 47, 1303 (1995) 参照]、心内膜炎 [Infect. Immun., 64, 1638 (1996) 参照]、心筋炎 [Br. Heart J., 72, 561 (1995) 参照]、全身性エリテマトーデス [Br. J. Rheumatol., 34, 107 (1995)] や橋本病 [Autoimmunity, 16, 141 (1993) 参照] などの炎症性疾患、自己免疫性疾患が挙げられている。実験的にもリボポリサッカライドとD-ガラクトサミンで惹起した肝傷害モデルにおいてカスパーゼ-1の阻害剤が病態を抑制した成績が報告されており、敗血症や虚血再灌流後、あるいは重度の肝炎においてカスパーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159, 1308 (1999) 参照]。

慢性関節リウマチに関してもシステインプロテアーゼの関与が示されている。この疾患へのIL- 1β の関与が示されている [Arthritis Rheum., 39, 1092 (1996) 参照] とともに、患者の血清中にカルパスタチン (生体内カルパイン阻害剤) に対する自己抗体が認められ [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7267 (1995) 参照]、カルパイン活性の上昇が病因につながるとも考えられている。

システインプロテアーゼは生体を構成する様々な蛋白質を分解することに

より病態をもたらすことも知られている。

敗血症慢性期における筋蛋白質の分解 [J. Clin. Invest., 97, 1610 (1996) 参照]
や筋ジストロフィーモデルにおける筋蛋白質の分解 [Biochem. J., 288, 643
(1992) 参照] をカテプシンBが担っているとの報告があると同時に、カルパ
5 インが筋ジストロフィー患者の筋細胞蛋白を分解する [J. Biol. Chem., 270,
10909 (1995) 参照] との報告もある。

また、虚血再灌流モデルにおいてカルパインがプロテインキナーゼC- β
の分解を介して脳組織の変性をもたらす [J. Neurochem., 72, 2556 (1999) 参照]
ことや、カテプシンB阻害剤が神経傷害を抑制した [Eur. J. Neurosci., 10, 1723
10 (1998) 参照] 成績が得られている。

脳虚血モデルにおいてもカルパインによるスペクトリンの分解が神経細胞
の損傷と機能障害をもたらす [Brain Res., 790, 1 (1998) 参照] との知見や、I
L- 1β の受容体拮抗薬が病態を軽減した [Brain Res. Bull., 29, 243 (1992) 参
照] との報告がある。

15 心筋梗塞モデルにおいても病変局所におけるカテプシンB活性の上昇が確
認されている [Biochem. Med. Metab. Biol., 45, 6 (1991) 参照]。

虚血性肝臓傷害モデルを用いた実験では、カルパインのタンパク質分解活
性を介して肝細胞の壊死およびアポトーシスがもたらされる [Gastroenterology,
116, 168 (1999) 参照] ことが判明した。

20 その他には、カルパインがクリスタリンの分解を介して白内障における角
膜混濁をもたらす [Biol. Chem., 268, 137 (1993) 参照] との知見や、消化管粘
膜萎縮モデルの病変局所においてカテプシンB、HおよびLの活性の上昇を
確認した知見 [JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr., 19, 187 (1995) 参照] があり、シ
ステインプロテアーゼがこれら蛋白質分解に基く疾患の原因であることが示
25 されている。

ショックによる全身的な臓器、組織異常にもシステインプロテアーゼの関

与が明らかになってきた。

敗血性ショックや全身性炎症反応症候群における $IL-1\beta$ の関与が示されている [医学のあゆみ, 162, 850 (1994) 参照] ほか、リポポリサッカライドで惹起したエンドトキシンショックモデルにおいて、カルパイン阻害剤がニ
5 ュークリアファクター κB の活性化抑制作用を介して循環系の異常、肝臓および脾臓障害、アシドーシスを抑制した [Br. J. Pharmacol., 121, 695 (1997) 参照] 成績が報告されている。

血小板凝集過程におけるカルパインの関与とカルパイン阻害剤による血小板の凝集抑制が報告されている [Am. J. Physiol., 259, C862 (1990) 参照] こと
10 から、血液凝固の異常にもシステインプロテアーゼ阻害剤が有用であると考えられる。骨髓移植に起因する紫斑病（血小板減少症）患者の血清中においてカルパイン活性が上昇していたことから、実際の病態においてもカルパインが関与していると考えられる [Bone Marrow Transplant., 24, 641 (1999) 参照]。
また、紫斑病（血小板減少症）の病態初期にみられ、その後の病態進行に重
15 要であると考えられている血管内皮細胞のアポトーシスをカスパーゼー 1 阻害剤が抑制した [Am. J. Hematol., 59, 279 (1998) 参照] ことから、紫斑病や溶血性尿毒症症候群に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている。

癌および癌転移の分野でもシステインプロテアーゼとその阻害剤の作用が
20 検討されている。

膀胱癌細胞 [Cancer Res., 59, 4551 (1999) 参照] や急性骨髄性白血病細胞 [Clin. Lab. Haematol., 21, 173 (1999) 参照] の増殖がカスパーゼー 1 の阻害剤あるいは受容体拮抗剤で抑制されたことから、腫瘍細胞の増殖過程にカスパーゼー 1 活性が必要であり、これらの癌に対してその阻害剤が有効であると期待さ
25 れている。また大腸癌細胞転移モデルの癌細胞においてカテプシン B 活性が上昇していた [Clin. Exp. Metastasis, 16, 159 (1998) 参照] ことや、ヒト乳癌細

胞にカテプシンK蛋白の発現が認められ、骨転移との関連性が示されている
[Cancer Res., 57, 5386 (1997)参照] こと、ならびにカルパイン阻害剤が細胞
の遊走を抑制し、カルパイン阻害による癌転移抑制の可能性が示されている
[J. Biochem., 122, 32719 (1997)参照] ことから、システインプロテアーゼ阻
害剤は各種の悪性腫瘍の転移に対しても抑制的に作用するものと考えられる。

A I D S [AIDS, 10, 1349 (1996)参照] やA I D S 関連疾患 (AIDS Related
Complex; ARC) [Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 41, 147 (1993)参照] に関
しては病態の進行に I L - 1 の関与が示されており、A I D S の原病態なら
びにその合併症に関してもシステインプロテアーゼの阻害は有効な治療法に
つながると考えられる。

一部の寄生虫には体内にシステインプロテアーゼ活性を有するものがある。
マラリア原虫の食胞体中のシステインプロテアーゼは虫体の栄養源補給のため
に必須の酵素であり、その阻害剤により原虫の増殖を抑制した成績が得ら
れている [Blood, 87, 4448 (1996)参照] ことから、システインプロテアーゼ阻
害剤のマラリア症への応用も考えられる。

アルツハイマー型痴呆症では脳にアミロイドと呼ばれる非生理的な蛋白質
が沈着することが神経機能の異常に深く関わっているとされているが、シス
テインプロテアーゼはアミロイドの前駆体蛋白を分解してアミロイドを生成
する活性をもつ。臨床的にも、アルツハイマー型痴呆症患者の脳におけるア
ミロイド蛋白のプロセッシング活性を持つ酵素がカテプシンBであったことが
示されている [Biochem. Biophys. Res. Commun., 177, 377 (1991)参照] とと
もに、脳病変部でのカテプシンB蛋白 [Virchows Arch. A. Pathol. Anat.
Histopathol., 423, 185 (1993)参照]、カテプシンS蛋白 [Am. J. Pathol., 146, 848
(1995)参照]、カルパイン蛋白 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 2628 (1993)参照]
の発現、カスパーゼ-1活性の増加 [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 582
(1999)参照] が確認されている。また、アルツハイマー型痴呆症患者の脳に

蓄積する二重らせんフィラメント (Paired helical filaments) の形成と、この蛋白をリン酸化して安定化するプロテインキナーゼCの生成にカルパインが関与している [J. Neurochem., 66, 1539 (1996) 参照] ことや、 β アミロイド蛋白沈着による神経細胞死にカスパーゼが関与する [Exp. Cell Res., 234, 507 (1997) 参照] という知見からも病態におけるシステインプロテアーゼの関与が示されている。

ハンチントン舞踏病についても、患者の脳でカテプシンH活性の上昇 [J. Neurol. Sci., 131, 65 (1995) 参照] や、カルパイン活性体の比率の上昇 [J. Neurosci., 48, 181 (1997) 参照] が認められており、パーキンソン病についても患者の中脳におけるm-カルパインの発現増加 [Neuroscience, 73, 979 (1996) 参照] と、脳におけるIL-1 β 蛋白の発現 [Neurosci. Lett., 202, 17 (1995) 参照] から、システインプロテアーゼのこれら疾患の発生ならびに進行との関連性が推察されている。

その他中枢神経系では、外傷性脳損傷モデルで観察された神経細胞の傷害過程でカルパインによるスペクトリン分解が見られている [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 365 (1999) 参照]。

また、脊髄損傷モデルで神経膠細胞におけるカルパインメッセンジャーRNAの増加と病変部での活性増加が認められ、損傷後のミエリンならびにアクソンの変性にカルパインが関与している可能性が示されている [Brain Res., 816, 375 (1999) 参照]。さらには多発性硬化症の成因にIL-1 β の関与が示されており [Immunol. Today, 14, 260 (1993) 参照]、これらの神経傷害性疾患治療薬としてシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

通常、カテプシンSやカテプシンKはヒト動脈壁には存在しないが、動脈硬化巣に発現していることが確認され、これらが弾性線維の分解活性を有していた [J. Clin. Invest., 102, 576 (1998) 参照] ことや、カルパイン阻害剤とm-カルパインのアンチセンスがヒト血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、平滑筋

増殖へのm-カルパインの関与が示されている [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 18, 493 (1998) 参照] ことから、動脈硬化、経皮経血管冠動脈形成術 (PTCA) 後再狭窄などの血管病変にシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

- 5 肝臓においては、胆汁酸が肝細胞を傷害する過程でカテプシンBの活性化が見られる [J. Clin. Invest., 103, 137 (1999) 参照] ことが報告されており、胆汁鬱滞性肝硬変に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の効果が期待される。

- 肺、呼吸器系においては、カテプシンSが肺胞マクロファージによるエラスチン分解を担っている酵素であることが示され [J. Biol. Chem., 269, 11530 (1994) 参照]、システインプロテアーゼが肺気腫の病因となっている可能性がある。また、カスパーゼ-1によるIL-1 β の産生を介して肺障害 [J. Clin. Invest., 97, 963 (1996) 参照]、肺線維症 [Cytokine, 5, 57 (1993) 参照]、気管支喘息 [J. Immunol., 149, 3078 (1992) 参照] が引き起こされることも示されている。

- 骨、軟骨に関する疾患に関してもシステインプロテアーゼの関与が指摘されている。カテプシンKは破骨細胞に特異的に認められ、骨基質の分解活性をもつ [J. Biol. Chem., 271, 12517 (1996) 参照] ことから、この阻害剤は病的な骨吸収の認められる骨粗鬆症、関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移に対して効果を示すことが期待される。また、骨吸収および軟骨分解においてIL-1 β の関与が示されており、カスパーゼ-1の阻害剤やIL-1 β の受容体拮抗薬が骨吸収や関節炎の病態を抑制していることから、それぞれ関節炎 [Cytokine, 8, 377 (1996) 参照]、骨粗鬆症 [J. Clin. Invest., 93, 1959 (1994) 参照] に対する効果が期待される。また変形性関節症におけるIL-1 β の関与も報告されている [Life Sci., 41, 1187 (1987) 参照]。

- 25 システインプロテアーゼは各種ホルモンの産生に関与する。甲状腺上皮細胞株の甲状腺刺激ホルモン刺激によりカテプシンSのメッセンジャーRNA

の上昇を認めた [J. Biol. Chem., 267, 26038 (1992) 参照] ことから、甲状腺機能亢進症に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと考えられる。

- 5 歯周炎患者において歯肉溝液のカテプシンB蛋白量と活性が増加している [J. Clin. Periodontol., 25, 34 (1998) 参照] ことから、歯周病におけるシステインプロテアーゼの関与も指摘されている。

- 従って、システインプロテアーゼを阻害活性を有する化合物は、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎等）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（AIDS）、AIDS関連疾患（ARC）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、HIVまたはHTLV-1関連疾患（ブドウ膜炎等）、ウイルス関連疾患（C型肝炎等）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等）、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インスリン依存性（I型）糖尿病等）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髓異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（DIC）等）、A型、B型、C型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等）、免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー等）、乾癬、慢性関節リウマチ等）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I型）糖尿病、全身
- 10
- 15
- 20
- 25

- 性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等)、生体構成蛋白質の分解による疾患(筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害(胆汁鬱滞性肝硬変等)、肺胞弾性線維の分解(肺気腫等)、虚血性疾患(脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等)等)、ショック(敗
- 5 血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシス等)、循環器系異常(動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術(PTCA)後再狭窄等)、血液凝固系の異常(血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等)、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)およびAIDS関連疾患(ARC)、寄生虫性疾患(マラリア症等)、神経変性性疾患(アルツハイマ
- 10 ー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害等)、肺障害(肺線維症等)、骨吸収性疾患(骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移等)、内分泌亢進性疾患(甲状腺機能亢進症等)などの疾患の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。
- 15 一方、阻害剤がプロテアーゼの活性を阻害する際に最も重要なのは、プロテアーゼの活性中心のアミノ酸残基と直接相互作用する特別の反応部位である。反応部位周辺の構造は、反応部位のペプチド結合(P1-P1')を中心に、 $\cdots P3P2P1-P1'P2'P3'\cdots$ と表わされ、P1部位には、阻害剤が目的とするプロテアーゼの基質特異性にあったアミノ酸残基が存在する。
- 20 システインプロテアーゼに対する反応部位は、いくつか認められており、例えば、WO99/54317号明細書には、
- カルパインI、IIに対するP1部位(ノルバリン、フェニルアラニン等)、
- カルパインIに対するP1部位(アルギニン、リジン、チロシン、バリン等)、
- パパインに対するP1部位(ホモフェニルアラニン、アルギニン等)、
- 25 カテプシンBに対するP1部位(ホモフェニルアラニン、フェニルアラニン、チロシン等)、

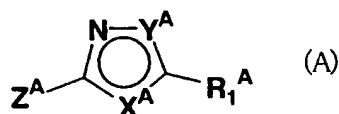
カテプシンSに対するP 1 部位（バリン、ノルロイシン、フェニルアラニン等）、

カテプシンLに対するP 1 部位（ホモフェニルアラニン、リジン等）、

カテプシンKに対するP 1 部位（アルギニン、ホモフェニルアラニン、ロイシン等）、

カスパーゼに対するP 1 部位（アスパラギン酸）等が記載されている。

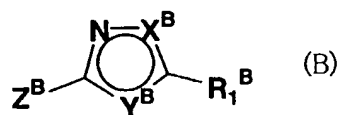
一方、WO98/49190 号明細書には一般式（A）



- （式中、Z^Aはシステインプロテアーゼに結合する基、X^AおよびY^AはS、O、
- 10 またはNを表わし、前記Nは1～3個のハロゲン原子によって置換されていてもよいアルキル基かアルケニル基、またはN、O、Sから選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、ジアルキルアミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、
- 15 カルボキシ基、カルボアルコキシ基、アルキルカルボキシアミド基、アルキルチオ基またはハロアルキルチオ基によって置換されてもよい（C 5～C 6）アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基によって置換されてもよい；R₁^Aは1～3個のハロゲン原子、水酸基によって置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基、アルキルアミノ基、ジアルキル
- 20 アミノ基、アルキルジアルキルアミノ基、またはN、O、Sから選択される1～4個のヘテロ原子を含有していてもよく、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、ジアルキルアミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、アルキルカルボキシアミド

- 基、(C 5～C 6) アリール基、-O-(C 5～C 6) アリール基、アリールカルボキシアミド基、アルキルチオ基またはハロアルキルチオ基によって置換されてもよいシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、(C 5～12) アリール基、(C 5～C 12) アリールアルキル基、(C 5～C 12) アリールアルケニル基を表わす。少なくともYまたはXのうち1つはNである。)で示される化合物がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することが開示されている。

また、WO98/24806 号明細書には一般式 (B)



- 10 (式中、Z^Bはセリンプロテアーゼに結合する基、X^BとY^Bは別個にO、SまたはNであり、Nが1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいアルキルまたはアルケニルで置換されていてもよく；XまたはYの少なくとも一つがNであるときには、N、O、およびSから選択された1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、またハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、
- 15 アルキル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシル、カルボアルコキシ、アルキルカルボキシアミド、アリールカルボキシアミド、アルキルチオ、またはハロアルキルチオで置換されてもよい(C 5～C 6) アリール、アリールアルキル、またはアリールアルケニルであり、
- 20 R₁^Bが、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシル、カルボアルコキシ、アルキルカルボキシアミド、アリールカルボキシアミド、または-O-(C 5～C 6) アリールで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、またはアルキニル；ヒドロキシル、

アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノ；N、O、およびSから
 選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、またハロ、シアノ、
 ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキ
 ルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキレンジオキシ、アルキニル、アル
 コキシ、ハロアルコキシ、カルボキシル、カルボアルコキシ、アルキルカル
 5 ボキシアミド、(C 5－C 6) アリール、－O－(C 5－C 6) アリール、ア
 リールカルボキシアミド、アルキルチオ、またはハロアルキルチオで置換さ
 れていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルキ
 ル、アルケニルシクロアルキル、アルキルシクロアルケニル、(C 5－C 12)
 10 アリール、(C 5－C 12) アリールアルキル、(C 5－C 12) アリールア
 ルケニル、縮合(C 5－C 12) アリールシクロアルキル、またはアルキル
 縮合(C 5－C 12) アリールシクロアルキルである。)で示される化合物が
 セリンプロテアーゼ阻害活性を有することが開示されている。

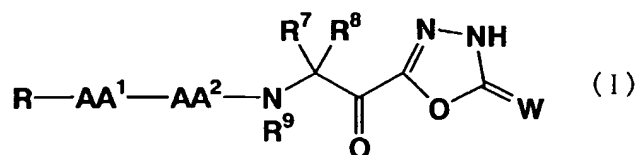
15 発明の開示

本発明者らは、システインプロテアーゼ阻害活性を有する化合物を見出す
 べく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される1, 3, 4-オキサ
 ジアゾリン誘導体が目的を達成することを見出した。

20 本発明の一般式(I)で示される1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体は、
 システインプロテアーゼ阻害剤としては全く知られていない化合物である。

本発明は

1) 一般式(I)



[式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表わし、

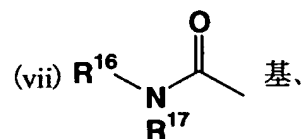
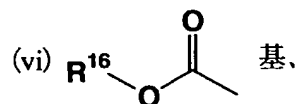
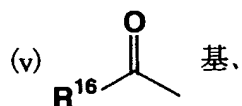
Rは

(i) 水素原子、

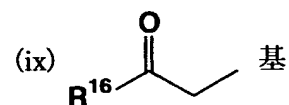
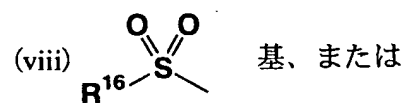
(ii) C 1 ～ 8 アルキル基、

5 (iii) C y c A 基、

(iv) ハロゲン原子、C y c A 基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシアノ基から選択される基によって置換されたC 1 ～ 8 アルキル基、



10



を表わし、

C y c Aは単環、二環もしくは三環式のC 3 ～ 1 5 炭素環、または単環、二

15 環もしくは三環式の1 ～ 4 個の窒素原子、1 ～ 2 個の酸素原子および／また

は1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環を表わし、

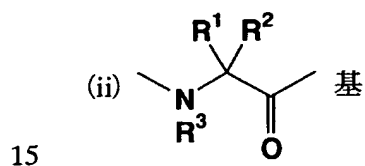
R^{16} は

- (1) C1～8アルキル基、
- (2) C2～8アルケニル基、
- 5 (3) C2～8アルキニル基、
- (4) CycA基、
- (5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、CycA基、 $NR^{18}R^{19}$ 基および $-NHC(O)-CycA$ 基から選択される基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～
- 10 8アルキニル基を表わし、

R^{17} は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、

R^{18} および R^{19} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、

AA^1 は(i)単結合、または



(基中、 R^1 および R^2 は、それぞれ同じかもしくは異なって、

- (i) 水素原子、
- (ii) C1～8アルキル基、
- (iii) CycA基、および
- 20 (iv) 以下の(1)～(8)から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし：

(1) $-NR^{21}R^{22}$ 基、(2) $-OR^{23}$ 基、(3) $-SR^{24}$ 基、(4) $-COR^{25}$ 基、(5) $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$ 基、(6) グアニジノ基、(7) Cy

c A 基、(8) $-NR^{26}SO_2R^{21}$ 基；あるいは

R^1 と R^2 は一緒になって C 2 ～ 8 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。）を表

5 わし、

R^{20} は水素原子、C 1 ～ 4 アルキル基、 $-COO-$ (C 1 ～ 4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、

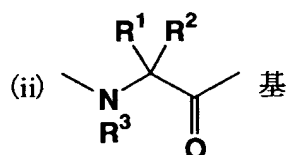
10 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{26} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ～ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、 R^{25} は C 1 ～ 4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{21}R^{22}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{23}$ 基（基中、 R^{23} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、

15 R^3 は水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わすか、あるいは

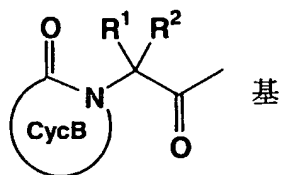
R^3 は R^1 と一緒になって、C 2 ～ 6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。）を

20 表わす。）を表わすか、あるいは

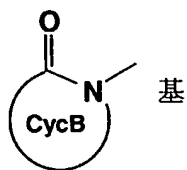
AA¹が



を表わすとき、R と一緒になって、



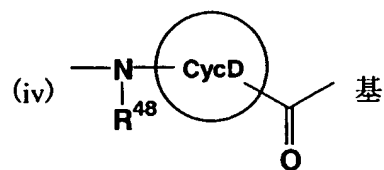
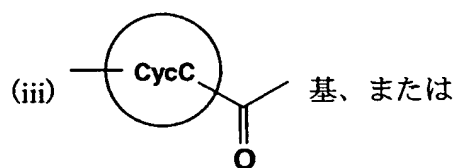
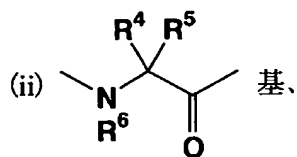
(基中、



は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記
5 と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、

AA²は

(i) 単結合、



10

(基中、R⁴およびR⁵はそれぞれ同じかもしくは異なって、

(1) 水素原子、

(2) C 1 ~ 8 アルキル基、

(3) C y c A 基または

(4) 以下の (a) ~ (h) から選ばれる 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし：

- 5 (a) $-NR^{41}R^{42}$ 基、(b) $-OR^{43}$ 基、(c) $-SR^{44}$ 基、(d) $-COR^{45}$ 基、(e) $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$ 基、(f) グアニジノ基、(g) C y c A 基、(h) $-NR^{46}SO_2R^{41}$ 基；あるいは

R⁴とR⁵は一緒になってC 2 ~ 8 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレン
10 は $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

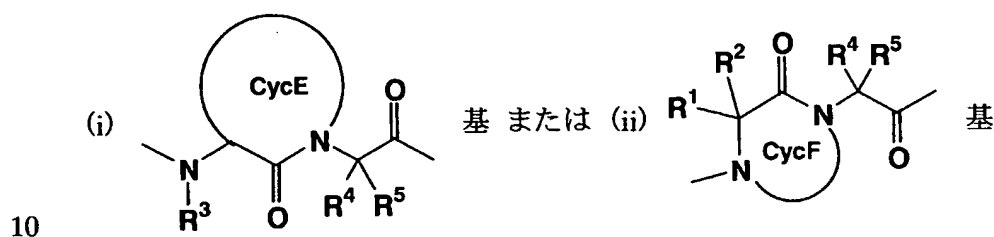
R⁴⁰は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COO-$ (C 1 ~ 4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

- 15 R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴およびR⁴⁶は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1 ~ 4 アルキル基を表わし、R⁴⁵はC 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{41}R^{42}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{43}$ 基（基中、R⁴³は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によ
20 って置換されたC 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

R⁶は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基を表わすか、あるいは

- R⁶はR⁴と一緒にC 2 ~ 6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレン
25 は $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

- R^{48} は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わすか、または AA^1 が単結合のとき、Rと一緒に becoming C 2～6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}-$ 基（基中、 R^{47} 基は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）を表わし、
- Cyc Cは3～17員の単環または二環式複素環を表わし、
- Cyc DはC 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または3～14員の単環もしくは二環式複素環を表わす。）を表わすか、あるいは、
- AA^2 は AA^1 と一緒に becoming、



- （基中、Cyc Eは4～18員の単環または二環式複素環を表わし、Cyc Fは5～8員の単環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）を表わしてもよく、 R^7 および R^8 は、それぞれ同じかもしくは異なって、
- 15 (i) 水素原子、
- (ii) C 1～8 アルキル基、
- (iii) Cyc A基、または
- (iv) 以下の(1)～(8)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わし：
- 20 (1) $-NR^{61}R^{62}$ 基、(2) $-OR^{63}$ 基、(3) $-SR^{64}$ 基、(4) $-COR^{65}$ 基、(5) $-NR^{66}CONR^{61}R^{62}$ 基、(6) グアニジノ基、(7) Cyc A基、または(8) $-NR^{66}SO_2R^{61}$ 基；あるいは

R^7 と R^8 は一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

- 5 R^{60} は水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ （C 1～4アルキル）基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} および R^{66} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 R^{65} はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{63}$ 基（基中、 R^{63} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- 15 R^9 は水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

R^9 は R^7 と一緒にC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わす。

- 20 ただし、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{16} 基中のCyc A基は、それぞれ同じかもしくは異なってもよく、さらにCyc A、Cyc B、Cyc C、Cyc D、Cyc EおよびCyc Fは、それぞれ独立して1～5個の R^{27} 基によって置換されていてもよい：

R^{27} 基は

- 25 (1) C 1～8アルキル基、
(2) ハロゲン原子、

- (3) $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- (4) $-OR^{13}$ 基、
- (5) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (6) ニトロ基、
- 5 (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
- (10) $-SR^{14}$ 基、
- (11) $-COR^{15}$ 基、
- 10 (12) オキソ基、
- (13) $-SO_2R^{15}$ 基、
- (14) $-OCF_3$ 基、または
- (15) 以下の (a)～(m) から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基：
- 15 (a) ハロゲン原子、(b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c) $-OR^{13}$ 基、(d) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、(j) $-SR^{14}$ 基、(k) $-COR^{15}$ 基、(l) $-SO_2R^{15}$ 基または (m) $-OCF_3$ 基 (基中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ (C 1～4アルキル) 基、フェニル基
- 20 またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 R^{15} はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{11}R^{12}$ 基 (基中、
- 25 すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-OR^{13}$ 基 (基中、 R^{13} は前記と同じ意味を表わす。) またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキ

ル基を表わす。)で示される 1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体、またはその非毒性塩、

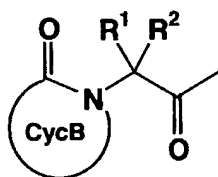
2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

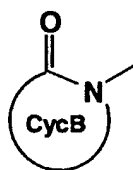
5

発明の詳細な説明

一般式 (I) で示される化合物中、 AA^1 と R 基が一緒になって表わす



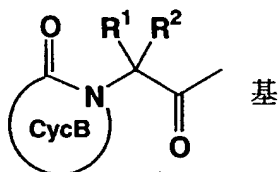
で示される基中、



10

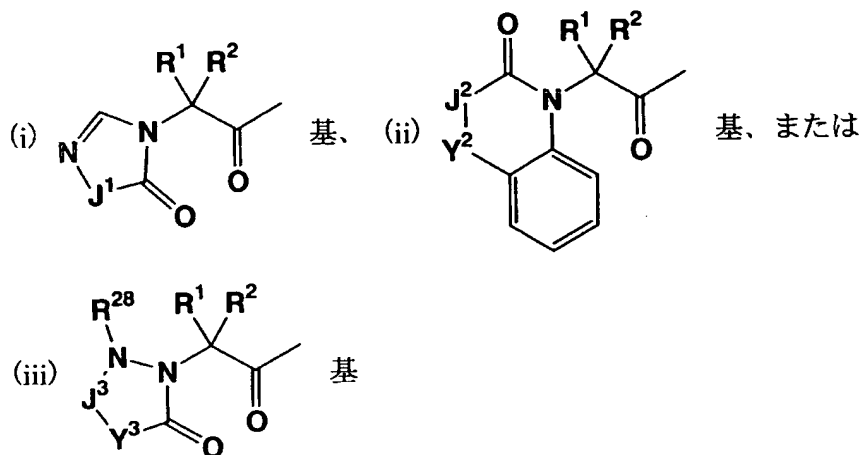
は、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～12員の複素環（この複素環は、1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。）を表わす。

また、



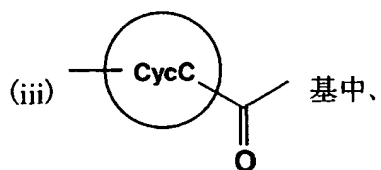
15

は、具体的に表わすと、



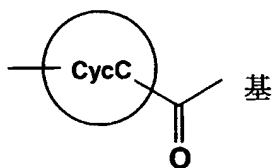
- (基中、 J^1 は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{29}-$ 基（基中、 R^{29} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わす。）、 $C1\sim3$ アルキレン基または $C2\sim3$ アルケニレン基を表わし、
- 5 J^2 は単結合または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、
 Y^2 は $-N=CH-$ 基、 $-CH=N-$ 基または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、
 J^3 はカルボニル基または $C1\sim3$ アルキレン基を表わし、
 Y^3 は $C1\sim3$ アルキレン基、酸素原子または $-NR^{29}-$ 基（基中、 R^{29} は
 10 前記と同じ意味を表わす。）を表わし、
 R^{28} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わすか、または
 R^{28} は R^1 と一緒に $C2\sim4$ アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の R^{27} 基によって置換されていてもよい。）である。
- 15

一般式 (I) で示される化合物中、 AA^2 が表わす

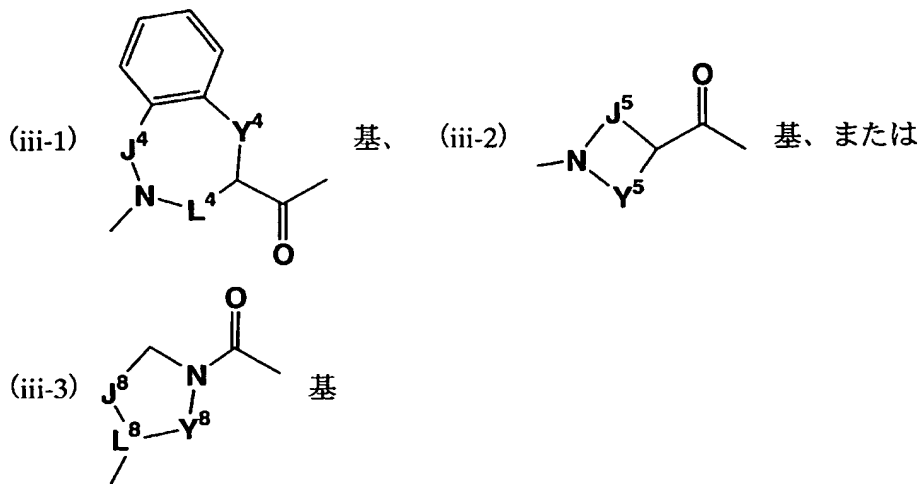


CycCは1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～17員の複素環（この複素環は、1～5個のR²⁷基で置換されていてもよい。）を表わす。

5 また、



は、具体的に表わすと、



(基中、J⁴、Y⁴、L⁴はそれぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC
10 1～3アルキレン基を表わし（ただし、J⁴、Y⁴、L⁴が同時に単結合を表わすことはないものとする。）、

J⁵はC 1～6アルキレン基を表わし、

Y^5 は単結合、C 1～3アルキレン基または $-NR^{67}-$ 基（基中、 R^{67} は酸素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

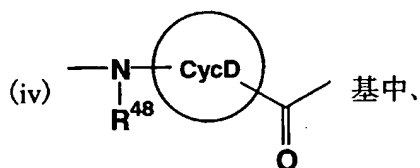
- J⁸はC 1～5アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わってもよい。）を表わし、

Y^8 は単結合またはC 1～4アルキレン基を表わし、

L⁸は $-N-$ 基または $-CH-$ 基を表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。）である。

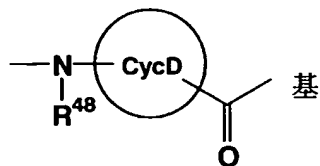
- 10 また、 AA^2 が表わす



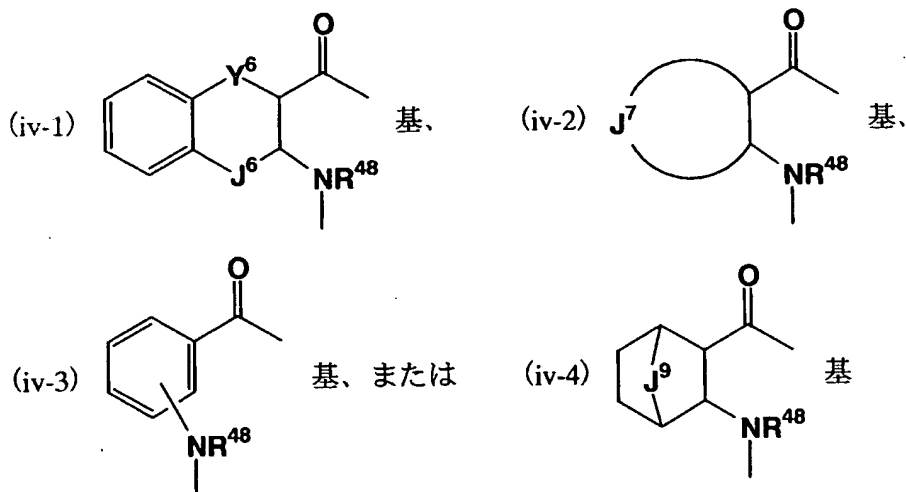
CycDはC 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～14員の複素環（この炭素環および複素環は、それぞれ1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。）を表わす。

- 15

また、



は、具体的に表わすと、



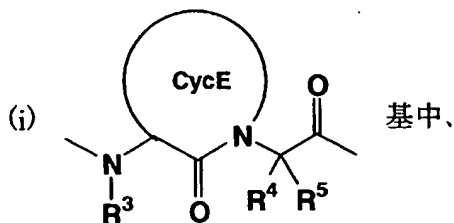
(基中、 J^6 および Y^6 は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし(ただし、 J^6 および Y^6 が同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

- 5 J^7 はC 1～6アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}-$ 基(基中、 R^{67} は前記と同じ意味を表わす。)に置き換わってもよい。)を表わし、

J^9 はC 1～3アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}-$ 基(基中、 R^{67} は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

- 10 その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。)である。

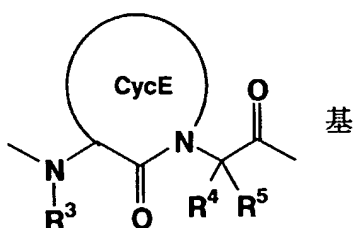
一般式(I)で示される化合物中、 AA^1 と AA^2 が一緒になって表わす



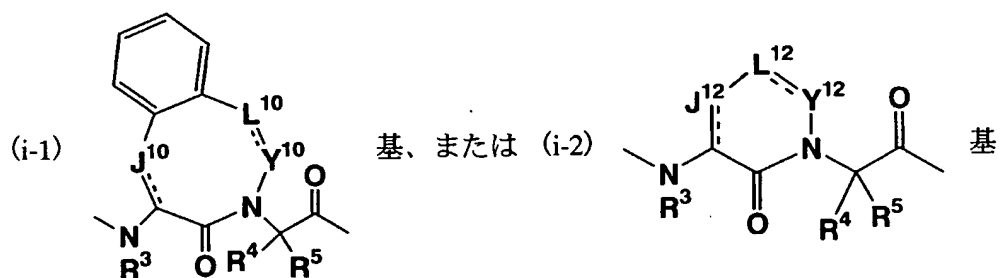
Cyc Eは1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の-S

(O)_p-を含有する4～18員の複素環(この複素環は、1～5個のR²⁷基で置換されていてもよい。)を表わす。

また、



5 は、具体的に表わすと、



(基中、

は単結合または二重結合を表わし、

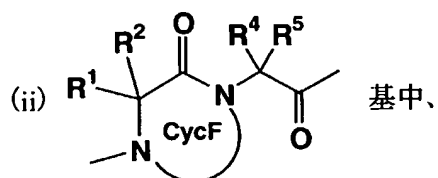
- 10 J¹⁰およびY¹⁰は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし、
- L¹⁰は単結合、C 1～3アルキレン基、-NR⁵⁷-基（基中、R⁵⁷は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）、-N=基、酸素原子または-S（O）_p-
- 15 基（基中、pは0または1～2の整数を表わす。）を表わし、
- J¹²およびY¹²は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～

3アルキレン基を表わし、

L^{12} はC 1～3アルキレン基、 $-NR^{57}-$ 基（基中、 R^{57} は前記と同じ意味を表わす。）、 $-N=$ 基、 $=N-$ 基、酸素原子または $-S(O)_p-$ 基（基中、 p は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、

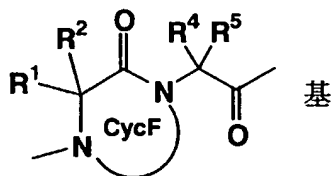
- 5 その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。）である。

また、 AA^1 と AA^2 が一緒になって表わす

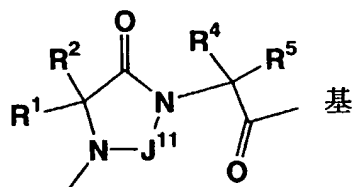


CycFは2個の窒素原子を含有する5～8員の複素環を表わす。

- 10 また、



は、具体的に表わすと、



（基中、 J^{11} はカルボニル基またはC 2～4アルキレン基を表わし、その他

の記号は前記と同じ意味を表わし、基中の環は1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。)である。

本明細書中で用いるC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

- 5 本明細書中で用いるC 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

- 10 本明細書中で用いるC 2～8アルケニル基とは、1～3個の二重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

- 15 本明細書中で用いるC 2～8アルキニル基とは、1～3個の三重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基等が挙げられる。

本明細書中で用いるフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基とは、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル基またはその異性体を意味する。

- 20 本明細書中で用いるC 1～2アルキレン基とは、メチレン、エチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 25 本明細書中で用いるC 1～5アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基およびこれらの異性体を意

味する。

本明細書中で用いるC 1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

5 本明細書中で用いるC 2～4アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、
テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いるC 2～6アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

10 本明細書中で用いるC 2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書中で用いる炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-\text{NR}^{20}$ -基、 $-\text{NR}^{40}$ -基、 $-\text{NR}^{47}$ -基または $-\text{NR}^{60}$ -基に置き換わってもよいC2
15 ~6アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタ
メチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体中の1個の炭素原子が、
酸素原子、硫黄原子、 $-\text{NR}^{20}$ -基、 $-\text{NR}^{40}$ -基、 $-\text{NR}^{47}$ -基または
 $-\text{NR}^{60}$ -基と置き換わった基、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$
20 $\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}$
 $\text{H}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。

本明細書中で用いる炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}-$ 基、 $-NR^{40}-$ 基または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよいC2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体中

の1個の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基、 $-NR^{40}-$ 基または $-NR^{60}-$ 基と置き換わった基、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 等が挙げられる。

本明細書中で用いるC 2～3アルケニレン基とは、ビニレンおよびアリレン基およびその異性体を意味する。

本明細書中で用いるハロゲン原子とは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中で用いる単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環とは、単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、アダマンチル環等が挙げられる。

本明細書中で用いる単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環とは、単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロフルオレン、パーヒドロフェナントレイン、パーヒドロアントラセン、パ

ーヒドロアセナフチレン、パーヒドロピフェニレン、アダマンチル環等が挙げられる。

本明細書中で用いる単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環とは、

- 5 単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

- 前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールとは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、
10 ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、
15 ン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等が挙げら
20 れる。

- 前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールの一部もしくは全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾ
25 リジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロ

フラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、オキサゾリン (ジヒドロオキサゾール)、オキサゾリジン (テトラヒドロオキサゾール)、

5 ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン (ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン (テトラヒドロオキサジアゾール)、チアゾリン (ジヒドロチアゾール)、チアゾリジン (テトラヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、

10 モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、

15 ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ

20 トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール等が挙げられる。

本明細書中で用いる単環、二環もしくは三環式の 1～4 個の窒素原子、 1

25 ～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 3～15 員の複素環とは、単環、二環もしくは三環式の 1～4 個の窒素原子、 1～2 個の酸

素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリアル、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン環等が挙げられる。

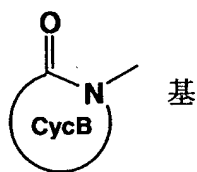
前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環アリアルの一部もしくは全部飽和したものとしては、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チイラン、チエタン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、オ

- キサゾリン (ジヒドロオキサゾール)、オキサゾリジン (テトラヒドロオキサ
ゾール)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキ
5 サジアゾリン (ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン (テトラヒ
ドロオキサジアゾール)、チアゾリン (ジヒドロチアゾール)、チアゾリジン
(テトラヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチ
アゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジ
ヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、
パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベン
10 ゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオ
フエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリ
ン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、
テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、
テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、
テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリ
15 ン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾ
リン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリ
ン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキ
サゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パ
ーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベン
20 ゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチ
アゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、イ
ンドロオキサゼピン、インドロテトラヒドロオキサゼピン、インドロオキ
サジアゼピン、インドロテトラヒドロオキサジアゼピン、インドロチアゼピ
ン、インドロテトラヒドロチアゼピン、インドロチアジアゼピン、インドロ
25 テトラヒドロチアジアゼピン、インドロアゼピン、インドロテトラヒドロア
ゼピン、インドロジアゼピン、インドロテトラヒドロジアゼピン、ベンゾフ

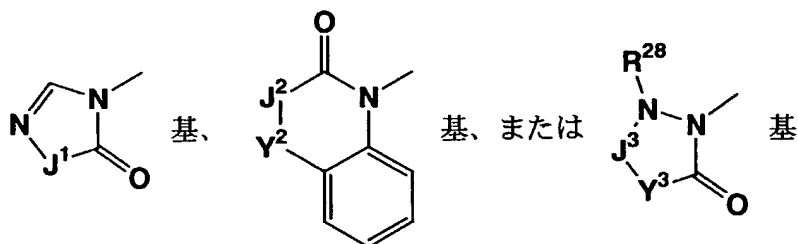
ラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カンファー、イミダゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサジン環等が挙げられ

5 る。

本明細書中の



が表わす、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～12員の複素環とは、例えば



10

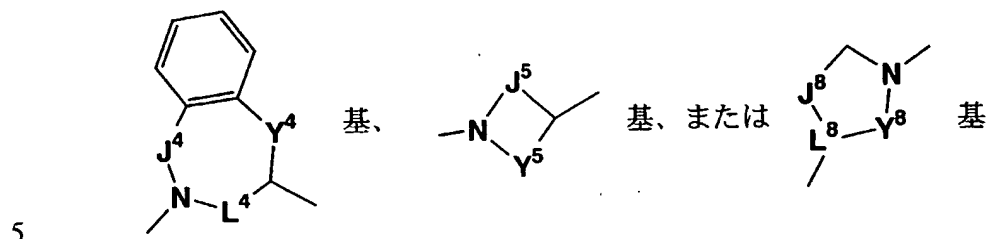
で表わされる環である。

より具体的には、2-オキソ-1, 3, 4-トリアゾリン、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリン、4-オキソイミダゾリン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、2-オキソインドリン、2-オキソ-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、3-オキソピラゾリジン、パーヒドロ-3-オキソピリダジン、2-オキソ-1, 3, 4-オキサ

15

ジアゾリジン、パーヒドロ-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアジンが挙げられる。

本明細書中のC y c Cが表わす1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する3～17員の複素環とは、例えば、

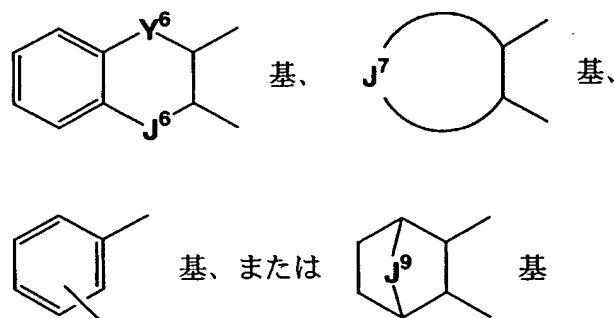


で表わされる環である。

より具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、チアゾリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンが挙げられる。

10

本明細書中のC y c Dが表わすC 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する3～14員の複素環とは、例えば、

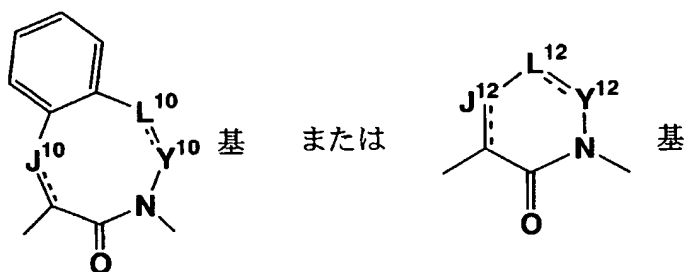


15 で表わされる環である。

より具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ペ

- ンゼン、インダン、テトラヒドロナフタレン、オキサラン、オキサン、チオラン、チアン、ピロリジン、ピペリジン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、7-アザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、7-オキソビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、7-チアビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンが挙げられる。

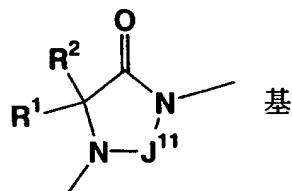
本明細書中のC y c Eが表わす1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の-S (O) p-を含有する4～18員の複素環とは、例えば、



- 10 で表わされる環である。

- より具体的には、2-オキソピロリジン、2-オキソピペリジン、2-オキソパーヒドロアゼピン、2-オキソピペラジン、3-オキソモルホリン、1, 1-ジオキソ-3-イソチアゾリジン、1, 1-ジオキソ-3-イソチアジン、4-オキソジアゼピン、2-オキソインドリン、2-オキソテトラヒドロキノリン、1, 1-ジオキソ-3-ベンズイソチアゾリジン、1, 1-ジオキソ-3-ベンズイソチアジンが挙げられる。

本明細書中のC y c Fが表わす2個の窒素原子を含有する5～8員の複素環とは、例えば、



で表わされる環である。

より具体的には、 R^1 および R^2 で置換されている2, 4-ジオキソイミダ
 ゾリジン、2-オキソピペラジン、2-オキソパーヒドロジアゼピンが挙げ
 5 られる。

本発明において、記号



は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前 (β 位)
 に結合していることを表わし、記号

10



は、特に断わらない限り紙面の向こう側 (α 位) に結合していることを表わ
 し、記号



は、 β 位および α 位に結合している化合物の混合物であることを表わす。

15 一般式 (I) 中、R が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、

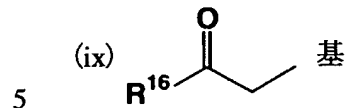
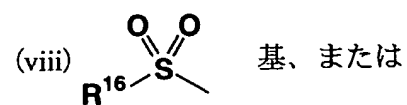
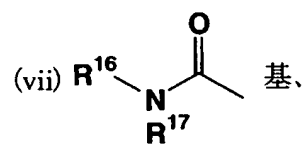
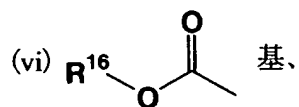
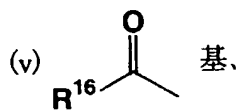
(i) 水素原子、

(ii) C 1 ~ 8 アルキル基、

(iii) C y c A 基、

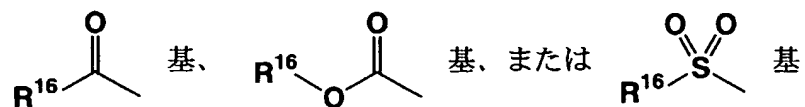
(iv) C y c A 基およびニトロ基から選択される基によって置換された C 1 ~

20 8 アルキル基、



であり、

さらに好ましくは、C 1～8アルキル基、C y c A基またはニトロ基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、



10 である。

R¹⁶が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは

- [I] (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、

- (4) Cyc A基、または
- (5) Cyc A基および-NHC(O)-Cyc A基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、
- (6) Cyc A基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または
- 5 (7) Cyc A基によって置換されたC 2～8アルキニル基であり、
基中のCyc Aは1～5個のR^{27a}基によって置換されていてもよく、
R^{27a}基は、(1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) -NR¹¹R¹²基、
- 10 (4) -OR¹³基、
- (5) フェニル基、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- 15 (9) テトラゾール基、
- (10) -SR¹⁴基、
- (11) -COR¹⁵基、
- (12) オキソ基、または
- (13) 以下の(a)～(k)から選択される1～5個の基によって置換さ
- 20 れたC 1～8アルキル基であるか：(a) ハロゲン原子、(b) -NR¹¹R¹²
基、(c) -OR¹³基、(d) フェニル基、(e) ニトロ基、(f) トリフルオ
ロメチル基、(g) シアノ基、(h) テトラゾール基、(j) -SR¹⁴基、(k)
-COR¹⁵基、または
- [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基およ
- 25 びNR¹⁸R¹⁹基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、
C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基、または

- (b) (1) 1～5個の置換基 R^{27} を有するCycA基、または
 (2) 1～5個の置換基 R^{27} を有するCycA基で置換されているC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基
 (ただし(1)、(2)中の R^{27} 基のうち少なくとも1個は、
- 5 (i) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、
 (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
 (iii) $-SO_2R^{15}$ 基、(iv) $-OCF_3$ 基、および
 (v) (a) ハロゲン原子、(b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c) $-OR^{13}$ 基、(d) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロ
- 10 メチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
 (j) $-SR^{14}$ 基、(k) $-COR^{15}$ 基、(l) $-SO_2R^{15}$ 基および(m) $-OCF_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基(ただし、少なくとも1個はC5～10の単環もしくは二環式炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-SO_2R^{15}$ 基および $-OCF_3$ 基
- 15 から選択される基である。)から選択される基である。)である。
- さらに好ましくは
- [I] (1) C1～8アルキル基、
 (2) C2～8アルケニル基、
 (3) C2～8アルキニル基、
- 20 (4) CycA基、
 (5) CycA基および $-NHC(O)-CycA$ 基から選択される基によって置換されたC1～8アルキル基、
 (6) CycA基によって置換されたC2～8アルケニル基、または
 (7) CycA基によって置換されたC2～8アルキニル基であり、
- 25 基中のCycAは1～5個の R^{27} 基によって置換されていてもよい単環もしくは二環式のC5～10の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が

飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であるか、または

- [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基およびNR¹⁸R¹⁹基から選択される基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基、または
- (b) (1) 1～5個の置換基R²⁷を有するCycA基、または
- (2) 1～5個の置換基R²⁷を有するCycA基で置換されているC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基
- (ただし(1)、(2)中のR²⁷基のうち少なくとも1個は、
- (i) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
- (iii) -SO₂R¹⁵基、(iv) -OCF₃基、および
- (v) (a) ハロゲン原子、(b) -NR¹¹R¹²基、(c) -OR¹³基、(d) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、(j) -SR¹⁴基、(k) -COR¹⁵基、(l) -SO₂R¹⁵基および(m) -OCF₃基から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基(ただし、少なくとも1個はC5～10の単環もしくは二環式炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、-SO₂R¹⁵基または-OCF₃基から選択される基である。)から選択される基である。)であり、
- 基中のCycA基は単環もしくは二環式のC5～10の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環である。

特に好ましくは、[I] (1) C 1～4アルキル基、(2) C 2～4アルケニル基、(3) C 2～4アルキニル基、(4) C y c A基、または(5) C y c A基によって置換されたC 1～4アルキル基、C 2～4アルケニル基もしくはC 2～4アルキニル基であり、基中のC y c Aは1～5個のR²⁷基によって置換されていてもよいシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリンが特に好ましい環であり、または

[II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基およびNR¹⁸R¹⁹基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基、または

(b) (1) 1～5個の置換基R²⁷を有するC y c A基、または

(2) 1～5個の置換基R²⁷を有するC y c A基で置換されているC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基

(ただし(1)、(2)中のR²⁷基のうち少なくとも1個は、

(i) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、

(ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

(iii) -SO₂R¹⁵基、

(iv) -OCF₃基、および

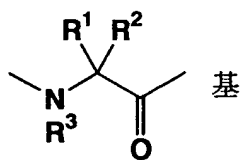
(v) (a) ハロゲン原子、(b) -NR¹¹R¹²基、(c) -OR¹³基、(d) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

(j) -SR¹⁴基、(k) -COR¹⁵基、(l) -SO₂R¹⁵基および(m)

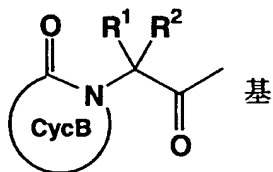
—OCF₃基から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基（ただし、少なくとも1個はC5～10の単環もしくは二環式炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、—SO₂R¹⁵基および—OCF₃基から選択される基である。）から選択される基である。）であり、

- 5 CycAとしてはシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリンが特に好ましい環である。

一般式（I）中、AA¹が表わす単結合、あるいは

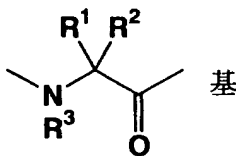


またはRと一緒に表わす



15

はすべて好ましいが、特に好ましい基は単結合または



である。

- R^1 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、または NH_2 基、C 1～4 アルコキシ基、SH基、S CH_3 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、 $COOH$ 基、 $CONH_2$ 基、
- 5 グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8 アルキル基である。

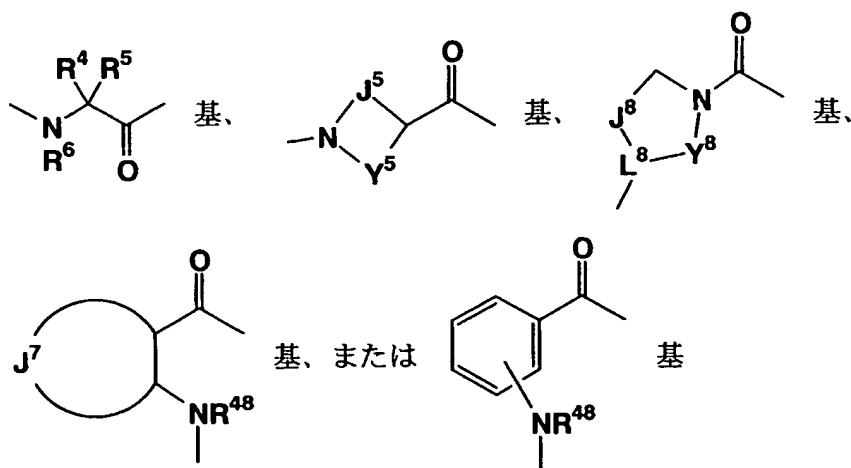
- 特に好ましい R^1 は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、または C 1～4 アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8 アルキル基である。そのとき、 R^2 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基
- 10 は、水素原子である。

あるいは、 R^1 と R^2 が一緒になって表わすC 3～6 アルキレン基も好ましい。

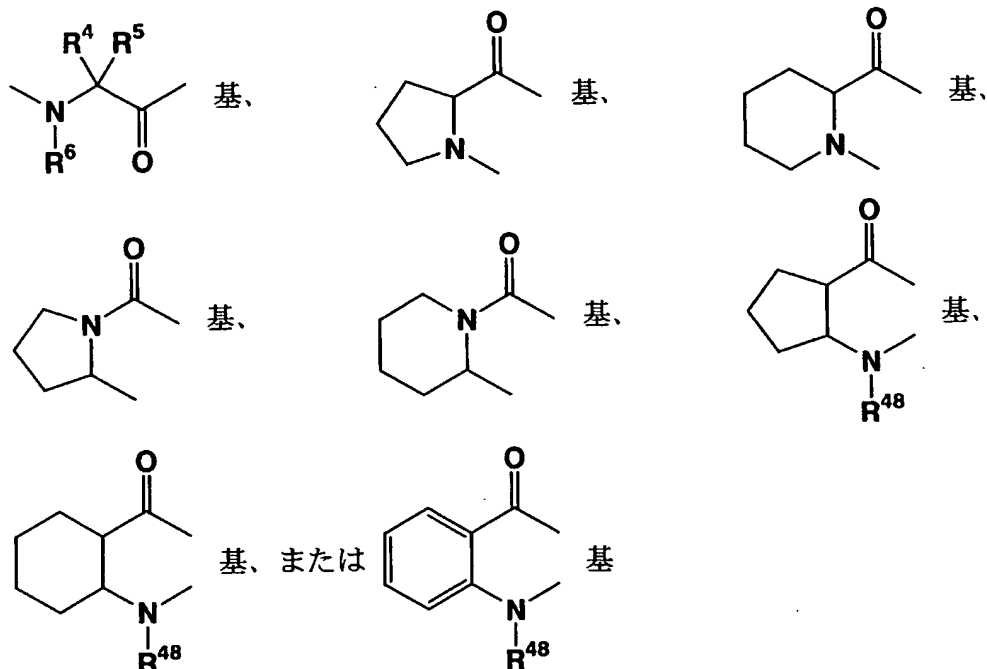
R^3 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1～4 アルキル基である。

- 15 あるいは、 R^3 と R^1 が一緒になって表わすC 2～4 アルキレン基も好ましい。

一般式 (I) 中、 AA^2 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは単結合、



であり、特に好ましくは、単結合、



である。

- R^4 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、水素原子、C 1～8
5 アルキル基、フェニル基、または NH_2 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、
S CH_3 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH $_2$ 基、
グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アル
キル基である。

- 特に好ましい R^4 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または
10 C 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキ
ルである。そのとき、 R^5 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は、
水素原子である。

あるいは、 R^4 と R^5 が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好まし
い。

R^6 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1～4アルキル基である。

あるいは、 R^6 と R^4 が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好ましい。

5 R^{48} が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、

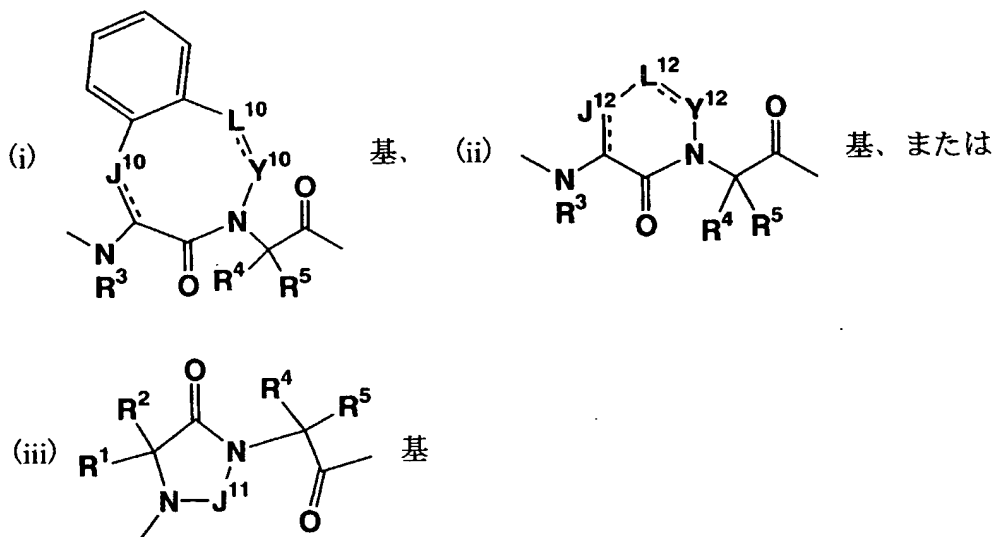
[I] 水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基、または

[II] AA^1 が単結合であるとき、Rと一緒に表わすC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}$ -基（基
10 中、 R^{47} は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）である。

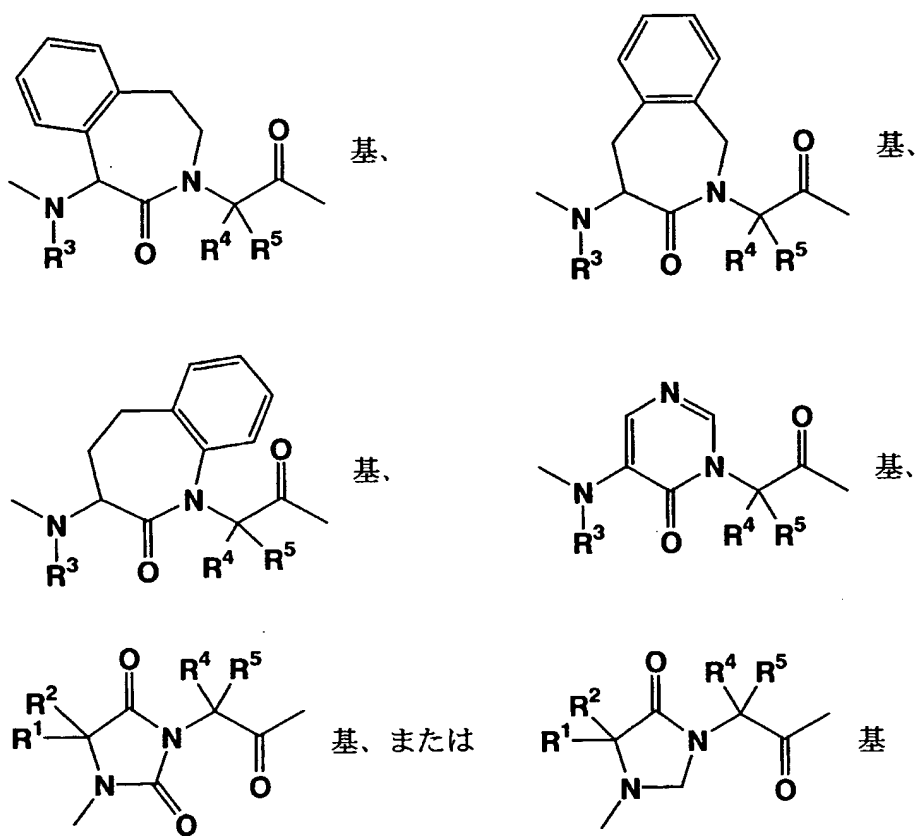
特に好ましい基は、[I] 水素原子またはC 1～4アルキル基、または

[II] AA^1 が単結合であるとき、Rと一緒に表わすテトラメチレン、
ペンタメチレン、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$
15 $NH-CH_2-CH_2-$ もしくは $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ である。

一般式(I)中、 AA^1 と AA^2 が一緒になって表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、



であり、特に好ましくは、



である。

- R⁷が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH₂基、C 1～4アルコキシ基、SH基、SCH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH₂基、
 5 グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基である。

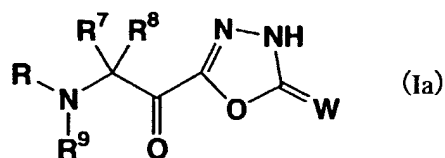
- 特に好ましいR⁷は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはC 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキル基である。そのとき、R⁸が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基
 10 は、水素原子である。

あるいは、R⁷とR⁸が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好ましい。

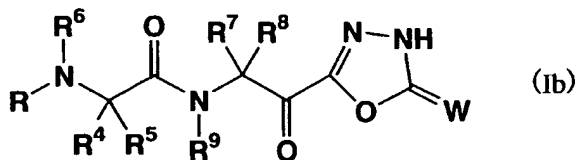
R⁹が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1～4アルキル基である。

- 15 あるいは、R⁹とR⁷が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好ましい。

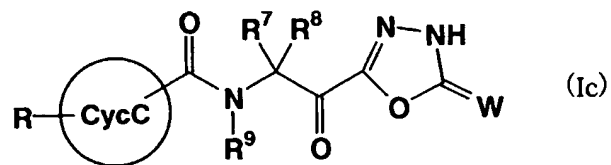
本発明の好ましい化合物としては、一般式 (Ia)



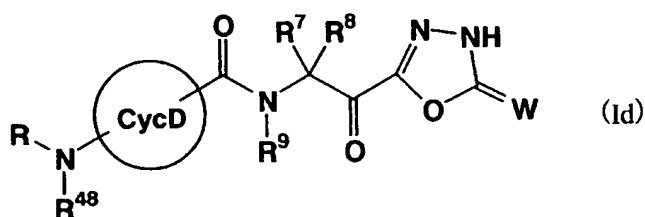
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ib)



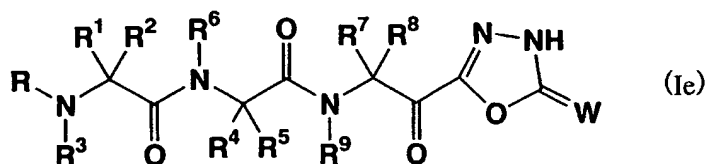
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ic)



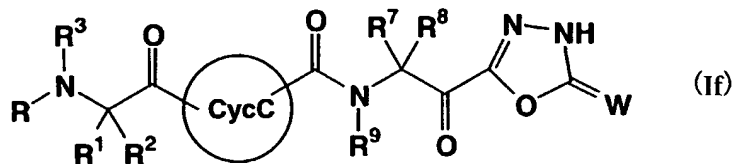
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Id)



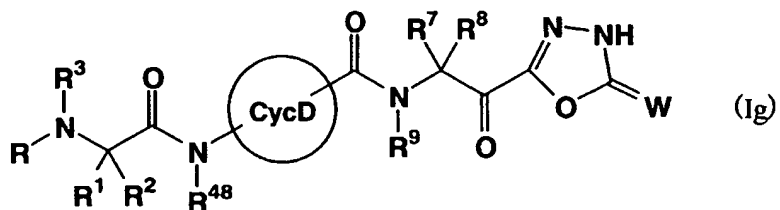
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ie)



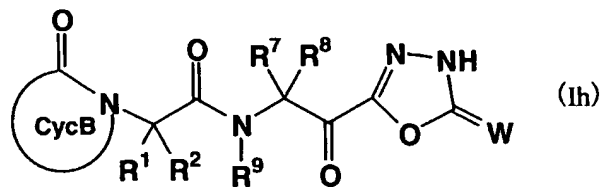
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (If)



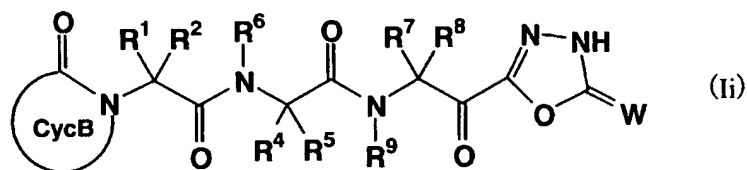
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ig)



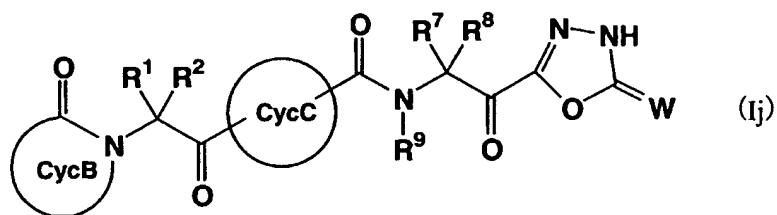
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ih)



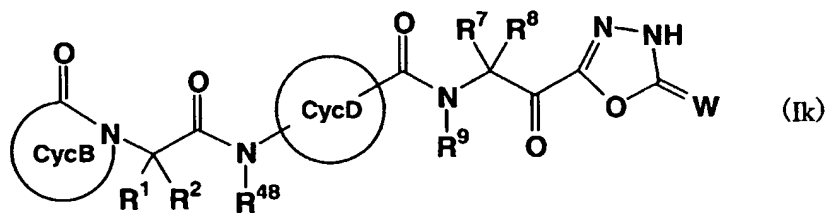
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ii)



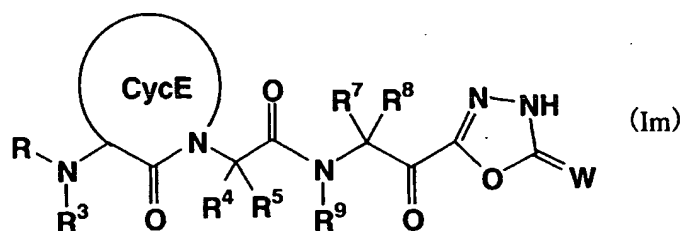
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ij)



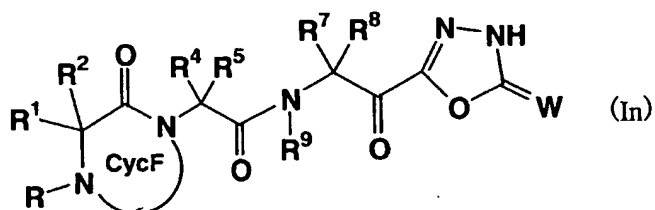
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Ik)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (Im)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (In)

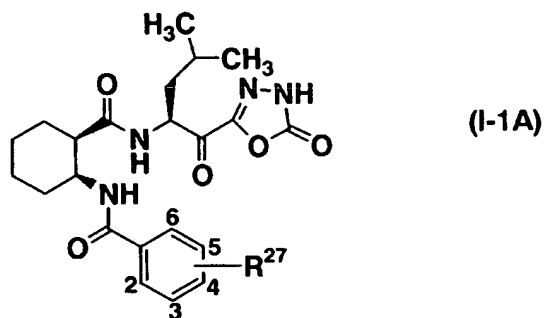


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、およびそれらの非毒性
5 塩が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、後述の実施例で示す化合物、以下の表
1～8で示す化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

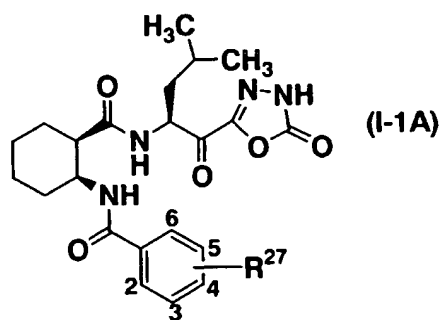
なお、下記の表中、各置換基の前の数字はベンゼン環における置換位置を
表わす。

表 1-1



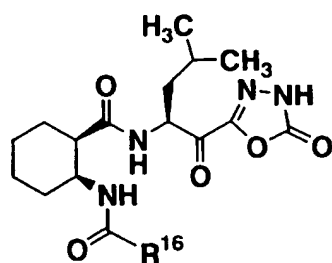
No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	2-F	14	4-CF ₃
2	3-F	15	4-CH ₂ CH ₃
3	4-F	16	4-(CH ₂) ₃ CH ₃
4	2-CN	17	4-C(CH ₃) ₃
5	3-CN	18	4-N(CH ₃) ₂
6	4-CN	19	4-OCH ₃
7	3-NO ₂	20	4-OCH ₂ CH ₃
8	4-NO ₂	21	4-Phenyl
9	3-CH ₃	22	2,3-di-CH ₃
10	4-CH ₃	23	3,5-di-F
11	2-CH ₂ -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH ₂ -Cl		
13	4-Cl		

表 1-2



No.	R ²⁷
25	2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
26	3-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
27	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
28	2
29	3
30	4
31	2
32	3
33	4

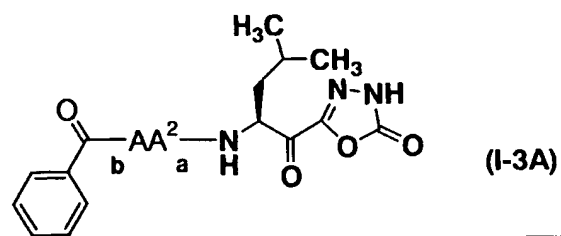
表 2



(I-2A)

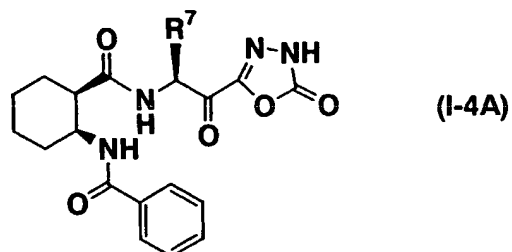
No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

表 3



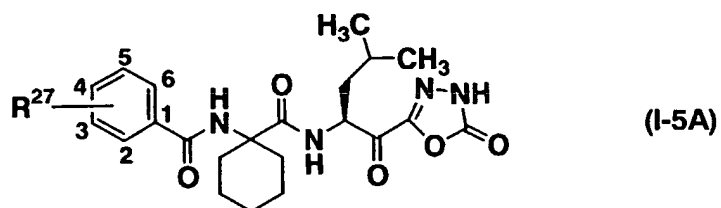
No.	$\text{—AA}^2\text{—}$ b a	No.	$\text{—AA}^2\text{—}$ b a
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
		17	

表 4



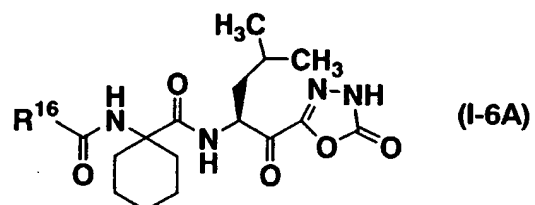
No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 5-1



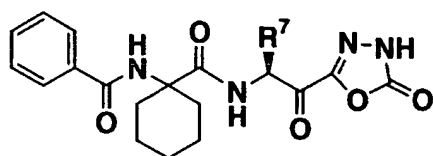
No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	2-F	14	4-CF ₃
2	3-F	15	4-CH ₂ CH ₃
3	4-F	16	4-(CH ₂) ₃ CH ₃
4	2-CN	17	4-C(CH ₃) ₃
5	3-CN	18	4-N(CH ₃) ₂
6	4-CN	19	4-OCH ₃
7	3-NO ₂	20	4-OCH ₂ CH ₃
8	4-NO ₂	21	4-Phenyl
9	3-CH ₃	22	2,3-di-CH ₃
10	4-CH ₃	23	3,5-di-F
11	2-CH ₂ -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH ₂ -Cl		
13	4-Cl		

表 6



No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

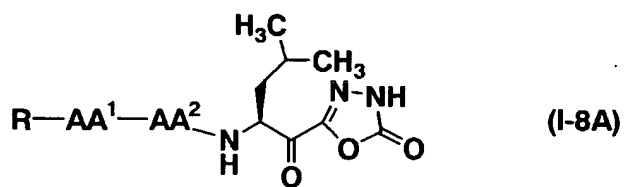
表 7



(I-7A)

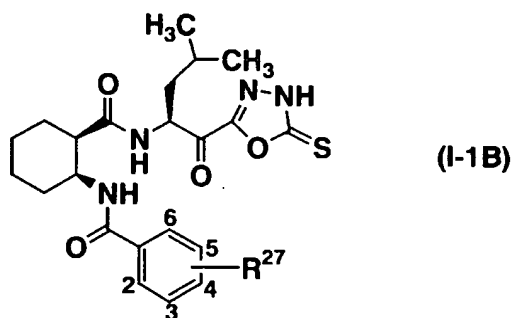
No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 8



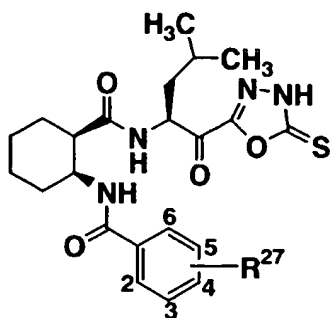
No.	R-AA ¹ -AA ² -
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 9-1



No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	2-F	14	4-CF ₃
2	3-F	15	4-CH ₂ CH ₃
3	4-F	16	4-(CH ₂) ₃ CH ₃
4	2-CN	17	4-C(CH ₃) ₃
5	3-CN	18	4-N(CH ₃) ₂
6	4-CN	19	4-OCH ₃
7	3-NO ₂	20	4-OCH ₂ CH ₃
8	4-NO ₂	21	4-Phenyl
9	3-CH ₃	22	2,3-di-CH ₃
10	4-CH ₃	23	3,5-di-F
11	2-CH ₂ -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH ₂ -Cl		
13	4-Cl		

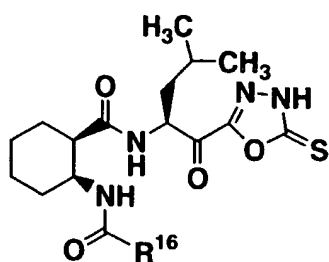
表 9 - 2



(I-1B)

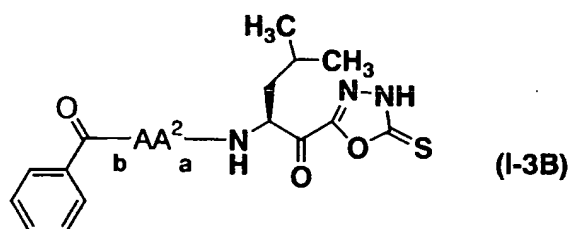
No.	R ²⁷
25	2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
26	3-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
27	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
28	2
29	3
30	4
31	2
32	3
33	4

表 1 0



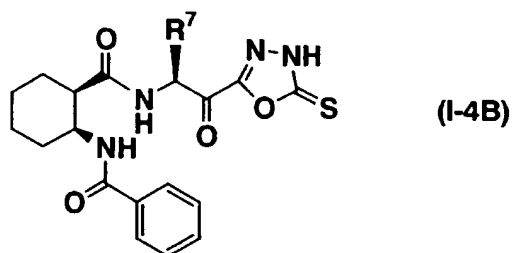
No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

表 1 1



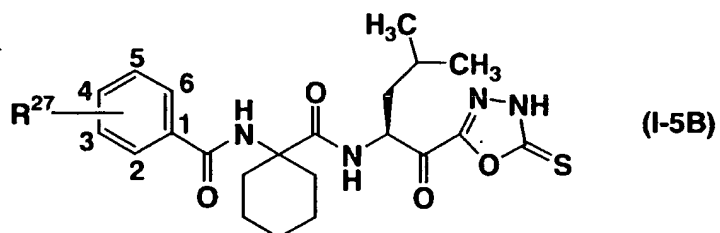
No.	AA^2 b a	No.	AA^2 b a
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
		17	

表 1 2



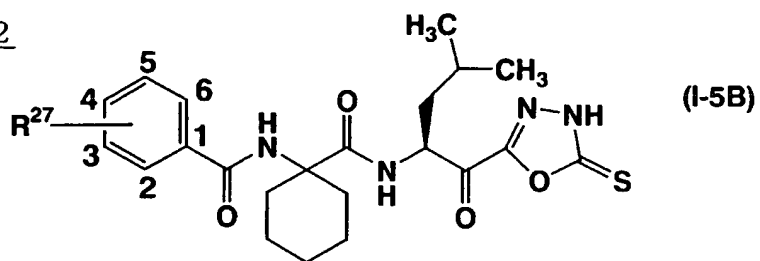
No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 13-1



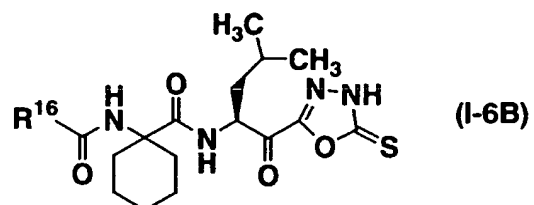
No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	2-F	14	4-CF ₃
2	3-F	15	4-CH ₂ CH ₃
3	4-F	16	4-(CH ₂) ₃ CH ₃
4	2-CN	17	4-C(CH ₃) ₃
5	3-CN	18	4-N(CH ₃) ₂
6	4-CN	19	4-OCH ₃
7	3-NO ₂	20	4-OCH ₂ CH ₃
8	4-NO ₂	21	4-Phenyl
9	3-CH ₃	22	2,3-di-CH ₃
10	4-CH ₃	23	3,5-di-F
11	2-CH ₂ -Cl	24	3,4-di-F
12	4-CH ₂ -Cl		
13	4-Cl		

表 13-2



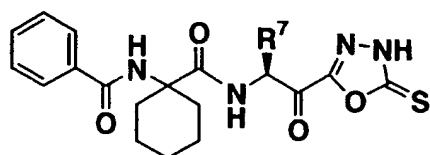
No.	R ²⁷
25	2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
26	3-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
27	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
28	2
29	3
30	4
31	2
32	3
33	4

表 1 4



No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			

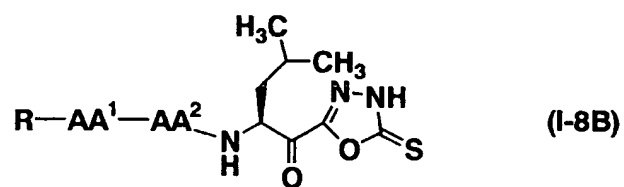
表 15


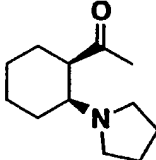
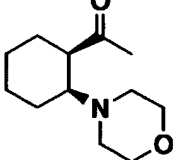
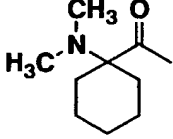
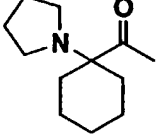
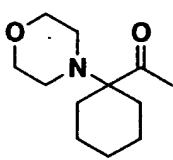


(I-7B)

No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 1 6



No.	R-AA ¹ -AA ² -
1	
2	
3	
4	
5	
6	

- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。
- 例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルケニル基、アルキニル基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。
- さらに二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、
- 5 不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体、+、-体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[塩]

- 10 一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する非毒性塩に変換される。本明細書中、非毒性塩とは、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加物塩等が挙げられる。

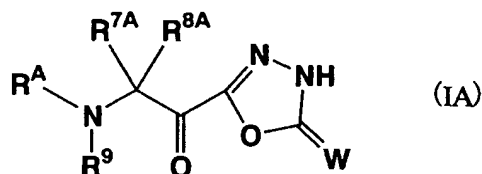
- 非毒性塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な非毒性塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属の塩である。
- 15 20

- 酸付加物塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。
- 25

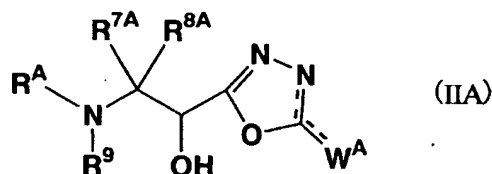
また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により水和物に変換することもできる。

[本発明化合物の製造方法]

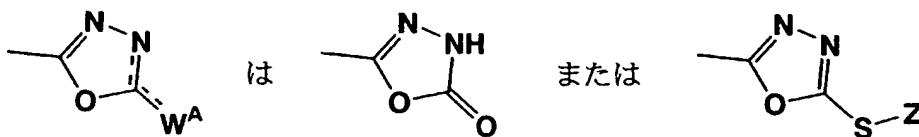
- (1) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 AA^1 、 AA^2 が同時に単結合を表わし、かつ R 、 R^7 および R^8 のいずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有しない基を表わし、かつ R が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (IA)



- (式中、 R^A 、 R^{7A} および R^{8A} はそれぞれ R 、 R^7 および R^8 と同じ意味を表わす。ただし、いずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有せず、かつ R^A は水素を表わさず、 W は酸素原子または硫黄原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IIA)



- 15 (式中、



を表わし、 Z は S の保護基 (例えば、2-チエニルメチル基) を表わし、そ

の他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸化反応に付し、 W^A が-S-Zの場合は、それに引き続いて脱保護反応に付すことによって製造することができる。

酸化反応は公知であり、例えば

- 5 (1) テンポ試薬 (TEMPO Reagent) を用いる方法
(2) デスーマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法,
等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) テンポ試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、塩
10 化メチレン等) 中、テンポ試薬 (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペ
リジニルオキシ, フリーラジカル) の存在下、20~60℃で反応させるこ
とにより行なわれる。

- (2) デスーマーチン試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン等) 中、デスーマーチン試薬 (1, 1, 1-トリアセ
15 トキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)
-オン) の存在下、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

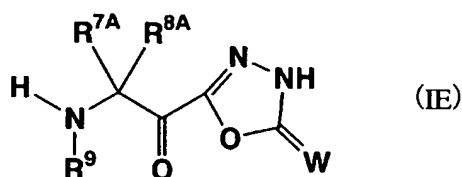
これら (1) および (2) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

- この酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコール
20 をケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ
酸化、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) による酸化または
「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers,
Inc., (1989) 604-614) に記載されたものが用いられる。

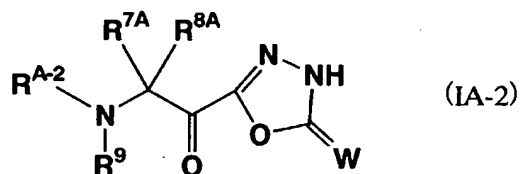
- 脱保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (酢酸エチル等) 中、酸 (塩
25 酸、硫酸等) を用いて、0~100℃で行なわれる。

(2) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 AA^1 、 AA^2 が同時に単結合

を表わし、Rが水素原子を表わし、かつR⁷、R⁸のいずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジン基を含有しない化合物、すなわち一般式 (IE)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した方法に従って製造された一般式 (IA) で示される化合物のうち、R^Aがアミノ基の保護基を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-2)



- (式中、R^{A-2}はアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミノ基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる
- 15 基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

アミノ基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- 2) 酸条件下における脱保護反応、
- 20 3) 加水素分解による脱保護反応等が挙げられる。

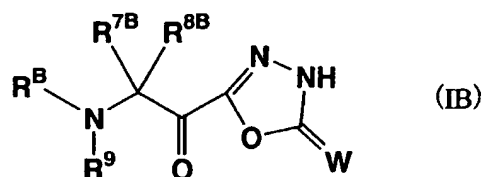
これらの方法を具体的に説明すると、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、
5 アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、有機アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン等）または四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムフルオライド等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃で行なわれる。
- 10 2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、無機酸（塩酸、硫酸等）またはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃で行なわれる。
- 3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒ
15 ドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、
20 水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧もしくは加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃で行なわれる。

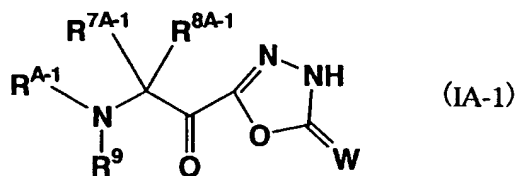
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

- 25 (3) 一般式(I)で示される化合物のうち、 AA^1 、 AA^2 が同時に単結合を表わし、かつR、 R^7 および R^8 のうち少なくとも1つの基がカルボキシル

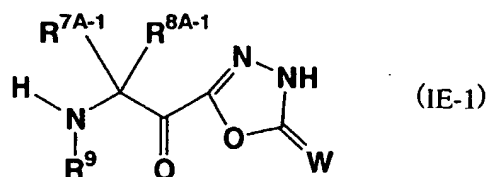
基、水酸基、アミノ基、チオール基もしくはグアニジノ基を含有するか、またはRが水素原子を表わす化合物、すなわち一般式 (IB)



- (式中、 R^B 、 R^{7B} および R^{8B} はそれぞれR、 R^7 および R^8 と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも一つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基もしくはグアニジノ基を含有するか、または R^B が水素原子を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した方法に従って製造された一般式 (IA) 中、 R^A 、 R^{7A} および R^{8A} 基のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する化合物、すなわち一般式 (IA-1)



- (式中、 R^{A-1} 、 R^{7A-1} および R^{8A-1} はそれぞれ R^A 、 R^{7A} および R^{8A} と同じ意味を表わす。ただし、 R^{A-1} 、 R^{7A-1} および R^{8A-1} のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基もしくはグアニジノ基を含有するか、または R^{A-1} がアミノ基の保護基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または前記の方法により製造された一般式 (IE) で示される化合物中、 R^{7A} 、 R^{8A} のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する化合物、すなわち一般式 (IE-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 5 カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

- 10 アミノ基の保護基としては、前記したものが挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、ジフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。

- グアニジノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基の保護基としては、前記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

- 20 カルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基の保護基の各脱保護反応はよく知られており、例えば、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- 2) 酸条件下における脱保護反応、
- 3) 加水素分解による脱保護反応、

4) シリル含有基の脱保護反応等が挙げられる。

1)、2) および3) の方法は、前記した方法に従って行なわれる。

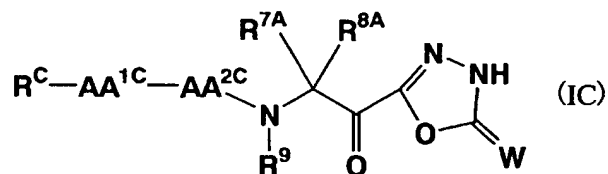
4) シリル含有基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオ

5 ライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

(4) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 AA^1 と AA^2 が同時に単結合を表わさず、かつ R 、 AA^1 、 AA^2 、 R^7 、 R^8 がカルボキシ基、水酸基、

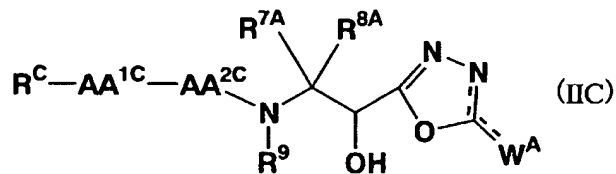
10 アミノ基、チオール基、グアニジノ基を含有しない基である化合物、すなわち一般式 (IC)



(式中、 R^C 、 AA^1C および AA^2C はそれぞれ R 、 AA^1 および AA^2 と同じ意味を表わす。ただし、いずれの基もカルボキシ基、水酸基、アミノ基、

15 チオール基、グアニジノ基を含有せず、 AA^1C と AA^2C が同時に単結合を表わすことはなく、かつ R^C は水素原子を表わさない。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の [1] または [2] に示される方法に従って製造することができる。

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (IIC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸化反応に付し、 W^A が $-S-Z$ の場合は、それに引き続いて脱保護反応に付すことによって製造することができる。

酸化反応および脱保護反応は、前記した方法に従って行なわれる。

- 5 [2] 一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (IE) で示される化合物と、一般式 (X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

- 10 アミド化反応は公知であり、例えば、

- 1) 酸ハライドを用いる方法、
- 2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 3) 縮合剤 (EDC、DCC等) を用いる方法等が挙げられる。

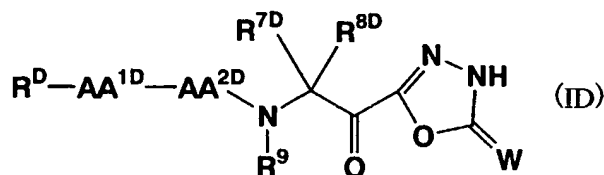
これらの方法を具体的に説明すると、

- 15 1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)
- 20 の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

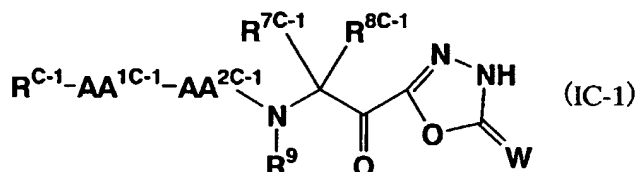
また、有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化ナトリウム水溶液等) を用いて、酸ハライドと $0 \sim$

- 25 40°C で反応させることにより行なうこともできる。

- 2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。
- 3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。
- これら1)、2) および3) の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。
- (5) 一般式(I) で示される化合物のうち、 AA^1 と AA^2 が同時に単結合を表わすことがなく、かつR、 AA^1 、 AA^2 、 R^7 、 R^8 のうち少なくとも1つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する基である化合物、すなわち一般式(ID)



- (式中、 R^D 、 AA^{1D} 、 AA^{2D} 、 R^{7D} および R^{8D} はそれぞれ R 、 AA^1 、 AA^2 、 R^7 および R^8 と同じ意味を表わす。ただし、 AA^{1D} と AA^{2D} が同時に単結合を表わすことはなく、 R^D 、 AA^{1D} 、 AA^{2D} 、 R^{7D} 、 R^{8D} のうち少なくとも1つの基がカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する基を表わすか、または R^D が水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した方法に従って製造された一般式 (IC) で示される化合物のうち、 R 、 AA^{1C} 、 AA^{2C} 、 R^{7A} 、 R^{8A} のうち少なくとも1つの基が保護されたカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する基である化合物、すなわち一般式 (IC-1)



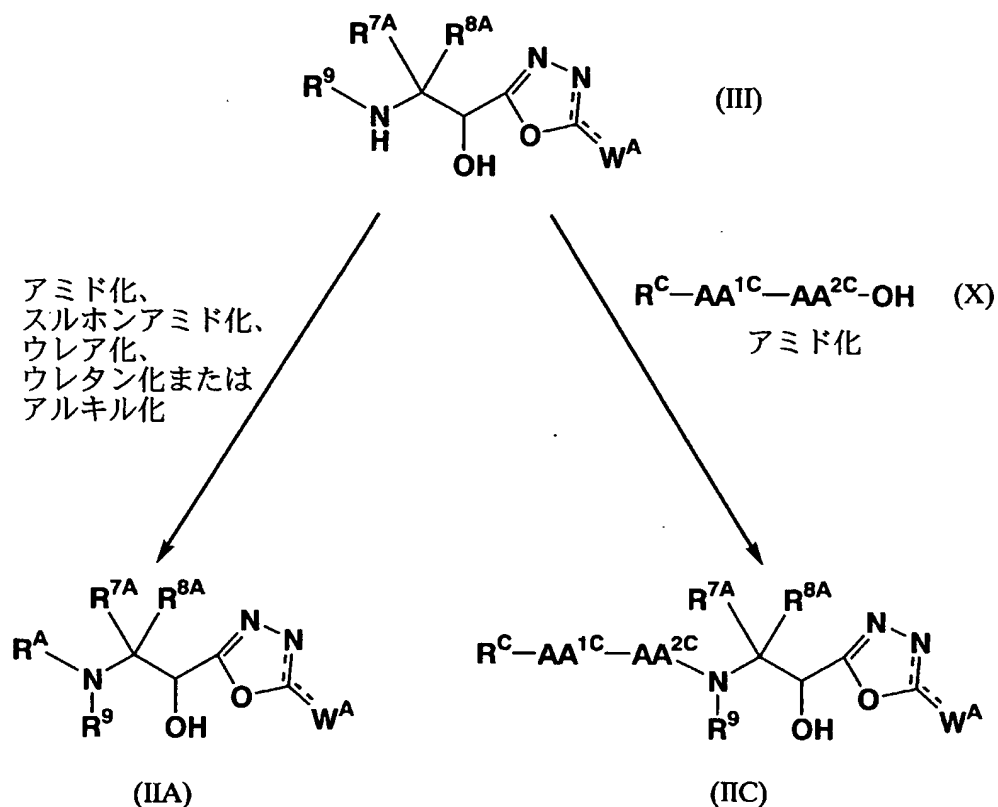
- (式中、 R^{C-1} 、 AA^{1C-1} 、 AA^{2C-1} 、 R^{7C-1} および R^{8C-1} はそれぞれ R^C 、 AA^{1C} 、 AA^{2C} 、 R^{7A} および R^{8A} と同じ意味を表わす。ただし、 R^{C-1} 、 AA^{1C-1} 、 AA^{2C-1} 、 R^{7C-1} および R^{8C-1} が、少なくとも一つの保護されたカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基またはグアニジノ基を含有する基を表わすか、または R^{C-1} がアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基およびグアニジノ基の保

護基の脱保護反応は、前記した方法に従って行なわれる。

また、一般式 (IIA) および (IIC) で示される化合物は、以下の反応工程式 (1) に示される方法に従って製造することができる。

反応工程式 (1)



- 5 一般式 (III) で示される化合物は、以下の反応工程式 (2) に示される方法に従って製造することができる。

反応工程式中、Qはt-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基を表わし、R^xはメチル基、エチル基またはt-ブチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。 出発原料である一般式(X)および(X-1)で示される化合物は、それ自体公知であるか、または公知の方法に

5 従って製造することができる。

各反応工程式中の反応はすべて公知の方法に従って行なうことができる。

また、本発明中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常
10 圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

15 [本発明化合物の薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することは、以下の実験で確認された。

(i) カテプシンK阻害活性の測定

カテプシンK酵素反応緩衝液(50 mmol/L 2-(N-モルホリノ)
20 エタンスルホン酸、2 mmol/L エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、4 mmol/L ジチオスレイトール(DTT)を混合し、pH5.5に調整) 65 μL、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液5 μL、各種濃度合成基質(t-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-グリシル-L-プロリル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド)溶液20 μ
25 LとカテプシンK酵素液10 μLを混合し、37℃で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を励起波長(Ex) 355 nm、蛍光波長(Em) 46

0 nmで測定した。基質および本発明化合物について、複数の適当な濃度の組合せで酵素反応を行ない、Dixon プロットを作製し、グラフの交点のX座標の絶対値を K_i とした。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$ で50%以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例1および実施例1 (1) の化合物の阻害活性の K_i 値は、それぞれ86 nM、13 nMであった。

(ii) カテプシンB阻害活性の測定

各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-アルギニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミドあるいはカルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド) 溶液 $10 \mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $10 \mu\text{L}$ 、カテプシンB酵素反応緩衝液 (400 mmol/L 酢酸、4 mmol/L EDTA、8 mmol/L DTTを混合し、pH5.5に調整) $70 \mu\text{L}$ およびカテプシンB酵素液 $10 \mu\text{L}$ を混合し、37℃で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を $E_x = 355 \text{ nm}$ 、 $E_m = 460 \text{ nm}$ で測定した。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$ で50%以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例1 (1) の化合物の阻害活性は、 $1 \mu\text{M}$ で97%であった。

(iii) カテプシンS阻害活性の測定

各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-ロイシル-L-ロイシル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド) 溶液 $10 \mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $5 \mu\text{L}$ 、カテプシンS酵素反応緩衝液 (100 mmol/L リン酸ナトリウム、2 mmol/L EDTA、2 mmol/L DTTを混合し、pH6.5に調整) $75 \mu\text{L}$ およびカテプシンS酵素液 $10 \mu\text{L}$ を混合し、37℃で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を $E_x = 355 \text{ nm}$ 、 $E_m = 460 \text{ nm}$ で測定した。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$ で 50 % 以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 1 (1) の化合物の阻害活性は、 $1 \mu\text{M}$ で 99 % であった。

(iv) カテプシン L 阻害活性の測定

- 5 各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミドあるいはL-プロリル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド) 溶液 $5 \mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $5 \mu\text{L}$ 、カテプシン L 酵素反応緩衝液 (400 mmol/L 酢酸、 4 mmol/L EDTA、 8 mmol/L DTT を混合し、 $\text{pH} 5.5$ に調整) $80 \mu\text{L}$ および
- 10 カテプシン L 酵素液 $10 \mu\text{L}$ を混合し、 37°C で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を $\text{Ex} = 355 \text{ nm}$ 、 $\text{Em} = 460 \text{ nm}$ で測定した。

- その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10 \mu\text{M}$ で 50 % 以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 1 (1) の化合物の阻
- 15 害活性は、 $1 \mu\text{M}$ で 100 % であった。

(v) カルパイン阻害活性の測定

カルシウム依存性プロテアーゼ、生物化学実験法 蛋白分解酵素 I, 57 (1993) に示された方法を用いて活性を測定した。

(vi) カスパーゼ-1 阻害活性の測定

- 20 カスパーゼ-1 酵素反応液 (20 mmol/L 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸・水酸化ナトリウム緩衝液 $\text{pH} 7.4$, 10 mmol/L 塩化カリウム、 1.5 mmol/L 塩化マグネシウム、 0.1 mmol/L EDTA、10 % グリセロール) $50 \mu\text{L}$ と各種濃度のシステインプロテアーゼ阻害剤溶液 $50 \mu\text{L}$ 、カスパーゼ-1 酵素液 $50 \mu\text{L}$ お
- 25 よび各種濃度合成基質 (アセチル-L-チロシニル-L-バリニル-L-アラニル-L-アスパラギン酸-4-メチル-クロマリル-7-アミド) 溶液

100 μ L を 37℃ で反応させた際の反応液中の蛍光強度を $E_x = 355$ nm、 $E_m = 460$ nm で測定した。

(vii) マウス頭頂骨器官培養系を用いた骨吸収抑制作用の検討

マウス新生児の頭蓋骨片をシステインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液

- 5 (D-Minimal essential medium にペニシリンGカリウム (終濃度 100 U/mL)、硫酸ストレプトマイシン (終濃度 0.1 mg/mL)、ウシ血清アルブミン (終濃度 0.1%)、グルタミン (終濃度 0.3 mg/mL) を混合) で、刺激剤 (副甲状腺ホルモン (PTH) またはアロチノイド) と共に 37℃ で培養し、培地のカルシウム濃度を測定した。

10 (viii) ウサギ破骨細胞を用いた骨吸収窩形成試験

ウサギの骨より採取した破骨細胞をウシ皮質骨、象牙あるいは歯クジラの歯のスライス上に播種し、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液 (α -Minimal essential medium に終濃度 5% でウシ胎仔血清を混合) 中で 37℃ で培養後、破骨細胞によってスライス上に形成される吸収窩を観察すると共に、培養液中の I 型コラーゲンC末端テロペプチド (CTX) 濃度を測定した。

15 (ix) 抗原感作マウス脾細胞を用いた免疫反応抑制効果の検討

卵白アルブミン (OVA) で複数回感作したマウスから脾臓細胞を採取し、これを OVA で刺激した際に惹起される免疫反応に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の抑制効果を、培養液の各種サイトカイン濃度あるいは免疫グロブリン濃度を指標に検討した。

20 (x) ラット PTH 高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収抑制効果の検討

ラットに 30 μ g/mL の副甲状腺ホルモン (PTH) 溶液を静脈内投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤 (強制経口投与、腹腔内投与) の効果を血中カルシウム濃度を指標に検討した。

(xi) T P T X ラット P T H r P 誘発高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収抑制効果の検討

- 絶食した甲状腺副甲状腺摘出 (T P T X) ラットに、副甲状腺ホルモン関連ペプチド (P T H r P) を皮下投与することによって促進される骨吸収に
- 5 対するシステインプロテアーゼ阻害剤 (強制経口投与、腹腔内投与) の効果を、血中カルシウム濃度を指標に測定した。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

10

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、システインプロテアーゼ阻害作用を有するため、炎症性疾患 (歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎等)、アポトーシスによる疾患 (移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群 (A I D S)、
- 15 A I D S 関連疾患 (A R C)、成人 T 細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、H I V または H T L V - 1 関連疾患 (ブドウ膜炎等)、ウイルス関連疾患 (C 型肝炎等)、ガン、膠原病 (全身性エリテマトーデス、
- 20 慢性関節リウマチ等)、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患 (インスリン依存型 (I 型) 糖尿病等)、血小板減少を伴う各種疾患 (骨髓異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (D I C) 等)、A 型、B 型、C 型、F 型等の
- 25 ウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸

- 急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等)、免疫応答の異常による疾患(移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー等)、乾癬、慢性関節リウマチ等)、自己免疫性疾患(インスリン依存性(I型)糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等)、生体構成蛋白質の分解による疾患(筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害(胆汁鬱滞性肝硬変等)、肺胞弾性線維の分解(肺気腫等)、
- 5
- 10 虚血性疾患(脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等)、ショック(敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシス等)、循環器系異常(動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術(PTCA)後再狭窄等)、血液凝固系の異常(血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等)、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)および
- 15 AIDS関連疾患(ARC)、寄生虫性疾患(マラリア症等)、神経変性性疾患(アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害等)、肺傷害(肺線維症等)、骨吸収性疾患(骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移等)、内分泌亢進性疾患(甲状腺機能亢進症等)など
- 20 の疾患の予防および/または治療剤として有用である。

一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、
- 25 1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、

0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、
静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持
続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、
5 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場
合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用
液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

- 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆
10 粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル
が含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は
そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結
晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ
15 ビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素
グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定
剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に
従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼ
ラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロ
20 ースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆してい
てもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含され
る。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、
シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつま
25 たはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノー
ルまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤

は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ
- 5 またはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、
- 10 懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。
- 15

- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含含有していてもよい。ス
- 20 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

- 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれら
- 25 に限定されるものではない。

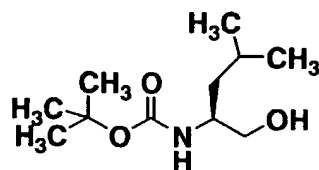
クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されるカッコ内の

溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

5 参考例 1

(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methylpentanol



(2S)-2-amino-4-methylpentanol ((L)-ロイシノール)

- 10 (20 g) のテトラヒドロフラン (THF; 1000 ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (43 ml) を 0℃ で滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

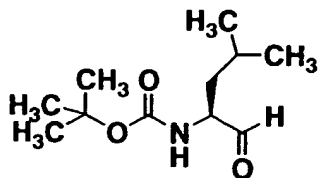
TLC: R_f 0.50 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 4.58 (br, 1H), 3.81-3.45 (m, 3H), 1.80-1.60 and 1.37-1.25

- 15 (each m, totally 3H), 1.45 (s, 9H), 0.95-0.91 (m, 6H)。

参考例 2

(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methylpentanal



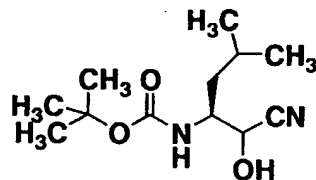
参考例 1 で製造した粗生成物のジメチルスルホキシド (DMSO ; 344 ml) 溶液にトリエチルアミン (72 ml) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (82 g) の DMSO (280 ml) 溶液を 10℃ で加え、1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 9.59 (s, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.12 (br, 1H), 1.80-1.60 and 1.40-1.30 (each m, totally 3H), 1.46 (s, 9H), 1.00-0.87 (m, 6H)。

参考例 3

(3S) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサンニトリル



15

参考例 2 で製造した粗生成物のメタノール (180 ml) 溶液にアセトニシアノヒドリン (19 ml) および炭酸カリウム (4.7 g) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (33.6 g) を得た。

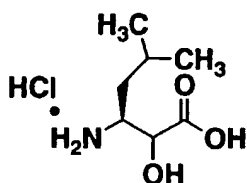
20

TLC : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 4.85-4.80 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.00-3.70 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 3H), 1.45 and 1.43 (each s, totally 9H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

5 参考例 4

(3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸・塩酸塩



参考例 3 で製造した化合物 (33.6 g) に濃塩酸 (300 ml) を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物

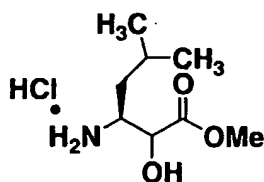
10 の粗生成物を得た。

TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1)。

参考例 5

(3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸メチル・塩

15 酸塩



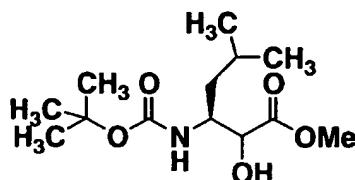
塩化チオニル (92 ml) をメタノール (1000 ml) に -40℃ で滴下し、10 分間攪拌した。その溶液を参考例 4 で製造した化合物のメタノール (2

50 ml) 溶液に -10°C で滴下し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1)。

5 参考例 6

(3S) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸メチル



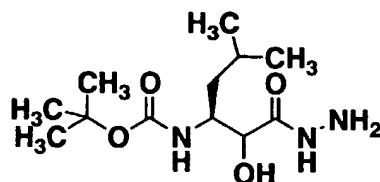
参考例 5 で製造した化合物の粗生成物 (32 g) の塩化メチレン (300 ml) 溶液にトリエチルアミン (20 ml) および二炭酸ジ-t-ブチル (34 ml) を 0°C で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (28 g) を得た。

TLC : Rf 0.40 and 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CD_3OD) : δ 4.10-4.09 (m, 1H), 4.04-3.95 and 3.93-3.85 (each m, totally 1H), 3.72 and 3.70 (each s, totally 3H), 1.70-1.08 (m, 3H), 1.43 and 1.40 (each s, totally 9H), 0.98-0.82 (m, 6H)。

参考例 7

(3S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-5-methylhexanoic acid hydrazide



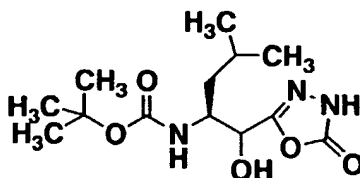
抱水ヒドラジン (99 ml) に参考例 6 で製造した化合物 (28 g) のメタノール溶液 (110 ml) を 0℃ で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (21 g) を得た。

TLC: R_f 0.40 (クロロホルム: メタノール: 水 = 9:1:0.1);

¹H NMR (CD₃OD): δ 4.10 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 4.00-3.90 (m, 1.5H), 1.70-1.30 (m, 3H), 1.43 and 1.41 (each s, totally 9H), 0.95-0.88 (m, 6H)。

参考例 8

(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-1-(2-oxo-1,3,4-oxisazolin-5-yl)pentanol



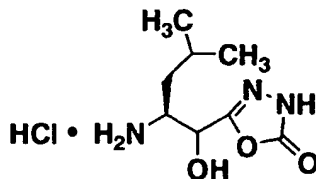
参考例 7 で製造した化合物 (20 g) および 1,1-カルボニルジイミダゾール (14 g) の THF (400 ml) 溶液にトリエチルアミン (12 ml)

1) を 0℃ で加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（17 g）を得た。

TLC : R_f 0.50 and 0.45 （クロロホルム：メタノール＝10：1）；
 NMR (CDCl₃) : δ 4.87 and 4.80 (each brd, each J = 9.3 Hz, totally 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 3H), 1.45 and 1.41 (each s, totally 9H), 1.00-0.80 (m, 6H)。

参考例 9

(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) ペンタノール・塩酸塩



15

参考例 8 で得た化合物 (3.01 g) の酢酸エチル (6 ml) 溶液に 0℃ で 4 N 塩酸 - 酢酸エチル溶液 (40 ml) を加えて 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

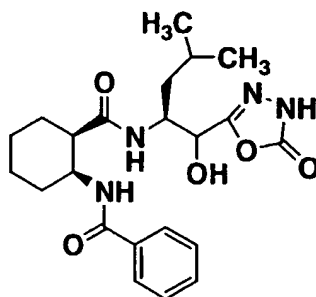
TLC : R_f 0.51 (クロロホルム：メタノール：水＝6：4：1)。

20

参考例 10

1 - [(1R, 2S) - 2 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2

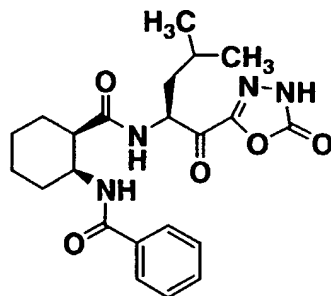
S) - 1-ヒドロキシ-4-メチル-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド



- 参考例 9 で製造した化合物の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF ; 2
 5 0 m l) 溶液に、(-) - 2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸 ((1
 R, 2 S) - 2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸) (2.60 g)、
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.30 g)、1-エチル-3-(3-ジメ
 チルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.74 g) および N-メチルモル
 ホリン (1.32 m l) を加え、終夜攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エ
 10 チルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食
 塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0 ~ 1 0
 0 : 1 ~ 2 0 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.01 g)
 を得た。
- 15 T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 N M R (CDCl₃) : δ 10.88 and 10.69 (each br, totally 1H), 7.74 (d, J = 7.3 Hz,
 2H), 7.60-7.30 (m, 3H), 7.12 and 7.05 (each d, J = 7.6 and 8.2 Hz, totally 1H), 6.86
 and 6.72 (each d, J = 8.8 and 9.2 Hz, totally 1H), 5.28 and 5.12 (each br, totally 1H),
 4.60 (s, 1H), 4.40-4.05 (m, 2H), 2.82 (br, 1H), 2.30-1.10 (m, 11H), 0.90-0.50 (m,
 20 6H)。

実施例 1

1-[(1R, 2S)-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



5

参考例 10 で製造した化合物 (2.68 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、室温で (ジアセトキシヨード) ベンゼン (2.41 g) および テンポ試薬 (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル) (9.7 mg) を加え、5.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
10 を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 1 : 0 ~ 100 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2.50 g) を得た。

TLC : R_f 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 11.75 (br, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.60-7.30 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 2.89 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 0.82 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。

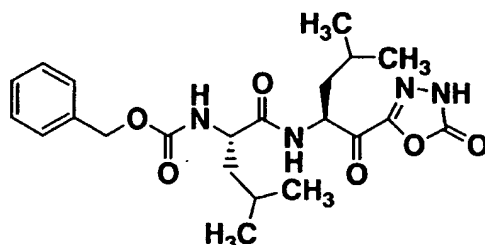
20 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (28)

参考例 9 で製造した化合物またはそのラセミ体、および (-)-2-ベンズ

アミドシクロヘキサンカルボン酸に相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例 10 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 実施例 1 (1)

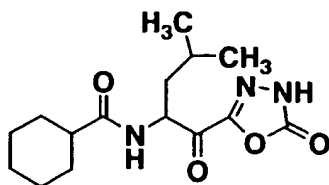
(2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-4-メチル-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタンアミド



- 10 TLC : R_f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 10.68 (br, 1H), 7.35 (s, 5H), 6.99 and 6.72 (each br, J = 6.9 Hz, totally 1H), 5.40-5.02 (m, 4H), 4.22 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 6H), 1.02-0.81 (m, 12H)。

15 実施例 1 (2)

N-[(4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]シクロヘキサンカルボキシアミド



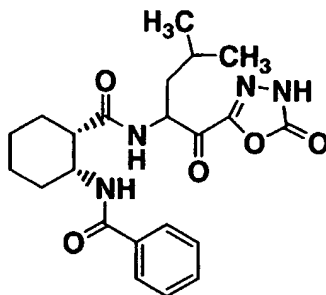
TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.74 (br, 1H), 6.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.49 (dt, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.00-1.10 (m, 13H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

5

実施例 1 (3)

1 - [(1S, 2R) - 2 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



10

TLC : Rf 0.56 and 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

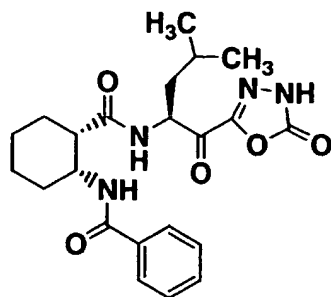
NMR (CDCl₃) : δ 11.17 (br, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.14 and 7.07 (each d, J = 9.2 and 8.4 Hz, totally 1H), 6.68 and 6.47 (each d, J = 8.0 Hz, totally 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 2.93 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.05-0.70 (m, 6H)。

15

実施例 1 (4)

1 - [(1S, 2R) - 2 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

20

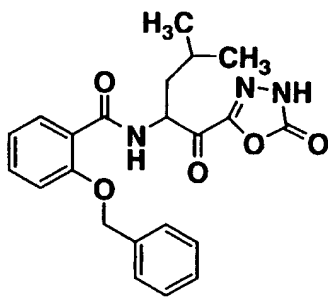


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.34 (br, 1H), 7.76 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H),
 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.40-4.25 (m,
 5 1H), 2.93 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.10-1.30 (m, 11H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94
 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 1 (5)

1 - (2 - ベンジルオキシ) フェニル - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1
 10 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチ
 ル] カルボキシアミド



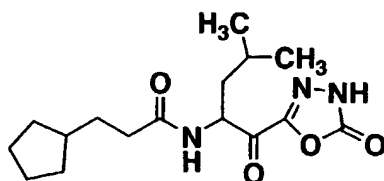
TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.44 (br, 1H), 8.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1,
 15 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.35 (m, 6H), 7.20-7.05 (m, 2H), 5.51 (ddd, J = 10.2, 7.2, 4.2 Hz,
 1H), 5.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.50-1.10 (m, 3H), 0.85

(d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 1 (6)

N-〔4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジ
5 アゾリン-5-イル)-2-ペンチル〕-3-シクロペンチルプロパンアミ
ド

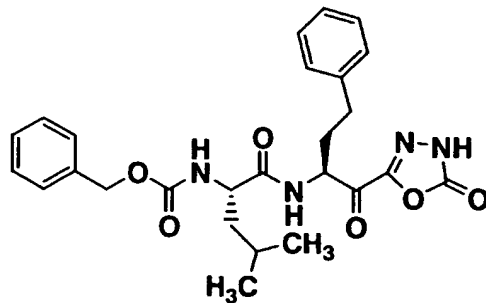


TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.60 (br, 1H), 6.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 9.6,
10 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.10-1.40 (m, 12H), 1.10 (br, 2H), 1.00 (d, J
= 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 1 (7)

(2S)-N-〔(2S)-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オ
15 キサジアゾリン-5-イル)-4-フェニル-2-ブチル〕-4-メチル-
2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタンアミド



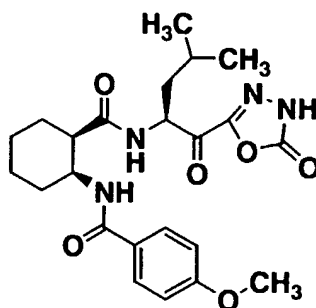
TLC : R f 0.47 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.05 (m, 10H), 6.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.30-4.10 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.40-1.30 (m, 5H), 1.00-0.80 (m, 6H)。

5

実施例 1 (8)

1-[(1R, 2S)-2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



10

TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.60-11.30 (br, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83-6.77 and 6.65-6.56 (each m, total 1H), 5.33-5.13 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.14-1.35 (m, 11H), 0.97-0.91 and 0.83-0.76 (each m, total 6H)。

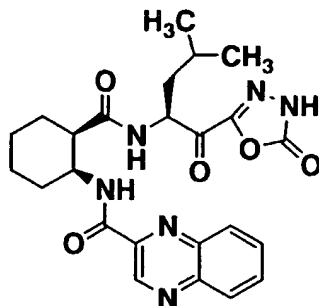
15

実施例 1 (9)

1-[(1R, 2S)-2-(キノキサリン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキ

20

シアミド

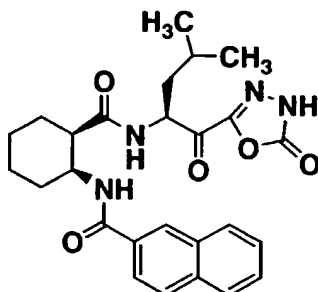


TLC : R f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.45-11.15 (br, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H),
 5 8.24-8.10 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 2H), 6.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H),
 4.60-4.46 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.28-1.20 (m, 11H), 0.96-0.90, 0.71 and
 0.67 (m and each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

実施例 1 (10)

- 10 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



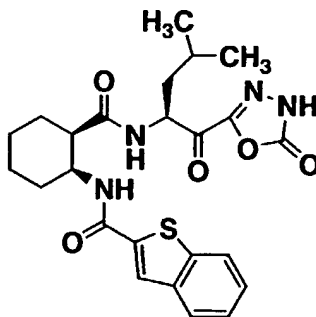
- 15 TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.85-11.50 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97-7.74 (m, 4H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.38-5.10 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.24-1.35 (m, 11H), 0.97-0.88 and 0.80-0.65 (each m, total 6H)。

5

実施例 1 (11)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルカルボニル
アミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 -
(2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル]
10 カルボキシアミド



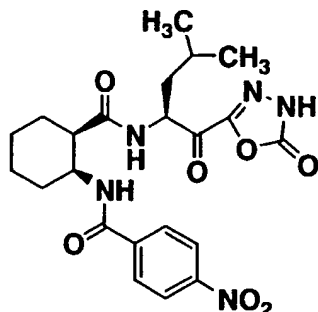
TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.97 (s, 1H), 7.96-7.80 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 2H), 5.21-5.07 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 1H), 2.27-2.12, 2.07-1.92 and
15 1.82-1.36 (each m, total 11H), 0.95, 0.92, 0.72 and 0.71 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

実施例 1 (12)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]
20 - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4

－オキサジアゾリン－5－イル)－2－ペンチル] カルボキシアミド

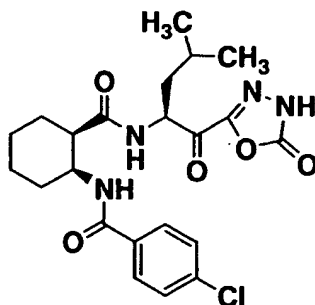


TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.16-5.05
 5 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.25-2.06, 2.06-1.89 and 1.80-1.34
 (each m, total 11H), 0.96, 0.95, 0.84 and 0.78 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

実施例 1 (13)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]
 10 - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4
 -オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



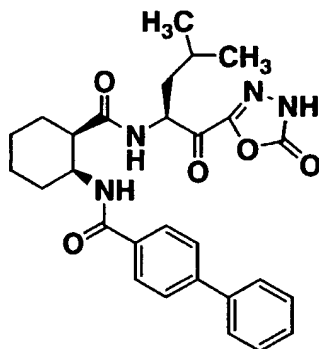
TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.50-10.70 (br, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 7.18 and 7.01 (each d, $J = 7.8$ Hz, total 1H), 6.67 and 6.43 (each d, $J = 7.8$ Hz, total 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.44-4.26 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.13-1.40 (m, 11H), 0.97, 0.95 and 0.84 (each d, $J = 6.0$ Hz, total 6H)。

5 実施例 1 (14)

1-[(1R, 2S)-2-(4-フェニルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

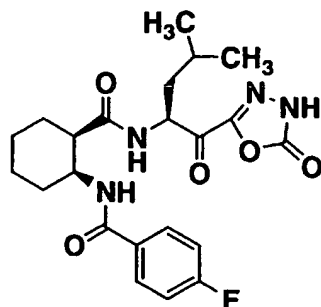


- 10 TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.89-7.80 (m, 2H), 7.72-7.55 (m, 4H), 7.50-7.32 (m, 3H),
 7.15 and 7.07 (each d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 and 6.50 (each d, $J = 7.8$ Hz, 1H),
 5.37-5.15 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.18-1.30 (m, 11H),
 0.96, 0.94, 0.82 and 0.80 (each d, $J = 6.0$ Hz, total 6H)。

15

実施例 1 (15)

1-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

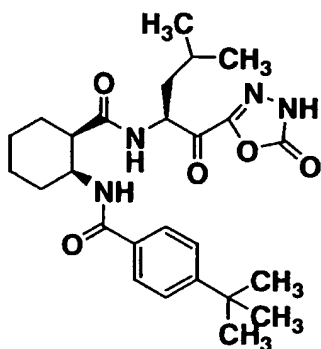


TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.85-7.74 (m, 2H), 7.18-7.05 and 6.99 (m and d, J = 8.1 Hz, total 3H), 6.69 and 6.46 (each d, J = 7.5 Hz, total 1H), 5.36-5.16 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 1H), 2.94-2.75 (m, 1H), 2.15-1.38 (m, 11H), 0.96, 0.95 and 0.83 (each d, J = 6.3 Hz, total 6H)。

実施例 1 (16)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - t - ブチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



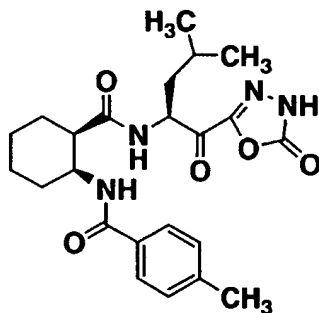
TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.02 and 7.71 (each d, J = 8.4 Hz, total 2H), 7.48 and 7.44 (each d, J = 8.4 Hz, total 2H), 7.06 and 7.00 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 6.79 and

6.58 (each d, $J = 7.5$ Hz, total 1H), 5.33-5.14 (m, 1H), 4.46-4.27 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.16-1.36 (m, 11H), 1.35 and 1.32 (each s, total 9H), 0.98-0.90 and 0.83-0.74 (each m, total 6H)。

5 実施例 1 (17)

1-[(1R, 2S)-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



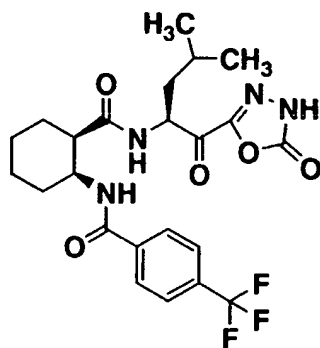
- 10 TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.97 and 7.66 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 and 6.98 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 1H), 6.78 and 6.58 (each d, $J = 7.5$ Hz, total 1H), 5.33-5.13 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.00-0.89 and 0.85-0.72 (each m, total 6H)。

15

実施例 1 (18)

1-[(1R, 2S)-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキ

20 シアミド

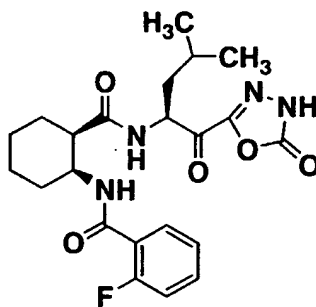


TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 and 7.12 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 6.64 and 6.38 (each d, J = 7.5 Hz, total 1H),
 5.38-5.18 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.17-1.30 (m, 11H),
 0.97, 0.96 and 0.84 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

実施例 1 (19)

1- [(1R, 2S) - 2 - (2-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシ
 10 ル] -N- [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3,
 4-オキサジアゾリン-5-イル) -2-ペンチル] カルボキシアミド



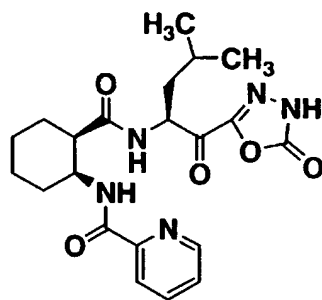
TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.06-7.97 (m, 1H), 7.60-7.33 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 1H),
 15 7.18-7.06 (m, 1H), 6.82 and 6.58 (each d, J = 7.8 Hz, total 1H), 5.42-5.18 (m, 1H),

4.58-4.40 (m, 1H), 2.93-2.74 (m, 1H), 2.17-1.32 (m, 11H), 0.95, 0.83 and 0.78 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

実施例 1 (20)

- 5 1-[(1R, 2S)-2-(ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド

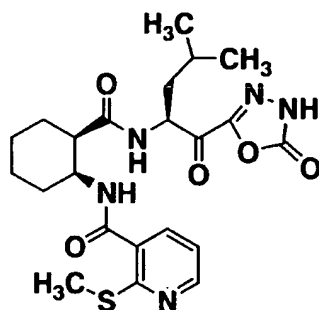


- 10 TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.67-8.51 (m, 2H), 8.18-8.09 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 6.97 and 6.72 (each d, J = 7.5 Hz, total 1H), 5.39-5.17 (m, 1H), 4.66-4.38 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 1H); 2.20-1.33 (m, 11H), 0.92, 0.76 and 0.72 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

15

実施例 1 (21)

- 1-[(1R, 2S)-2-(2-メチルチオピリジン-3-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]
 20 カルボキシアミド

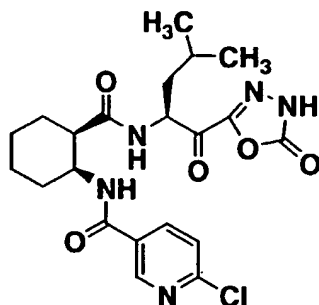


TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.50 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.82 and 7.76 (each dd, J = 7.8, 1.8 Hz, total 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.84 and 6.50 (each d, J = 6.9 Hz, total 1H), 5.34-5.16 (m, 1H), 4.54-4.36 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.56 and 2.55 (each s, total 3H), 2.17-1.30 (m, 11H), 0.96, 0.87 and 0.86 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

実施例 1 (22)

- 10 1 - [(1R, 2S) - 2 - (2-クロロピリジン-5-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1 - (2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド

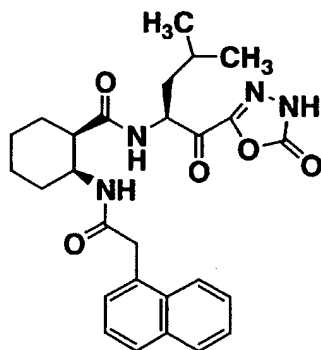


- 15 TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.79 and 8.77 (each d, J = 2.1 Hz, total 1H), 8.14-8.04 (m, 1H), 7.52 and 7.30 (each d, J = 8.1 Hz, total 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 and 6.46 (each d, J = 7.5 Hz, total 1H), 5.38-5.23 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 2.98-2.75 (m, 1H), 2.14-1.32 (m, 11H), 0.98, 0.96, 0.88 and 0.87 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

実施例 1 (23)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (ナフタレン-1-イルメチルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



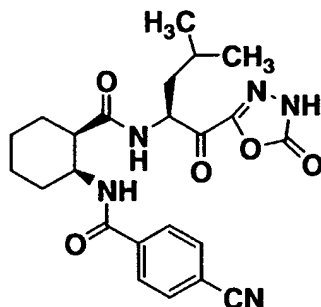
TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.05-7.71 (m, 3H), 7.62-7.32 (m, 4H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.25-5.08 (m, 1H), 4.34-4.10 (m, 1H), 4.05 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.65-2.46 (m, 1H), 2.00-1.13 (m, 11H), 0.99 (d, J = 5.4 Hz, 6H)。

実施例 1 (24)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-シアノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]

—N— [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

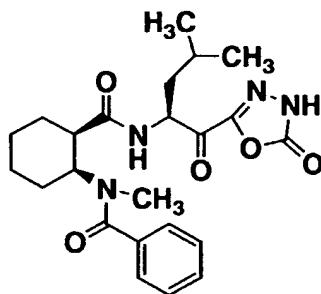


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.43-5.13 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.17-1.33 (m, 11H), 0.87 (d, J = 5.8 Hz, 6H)。

実施例 1 (25)

- 10 1 - [(1R, 2S) - 2 - (N - ベンゾイル - N - メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド

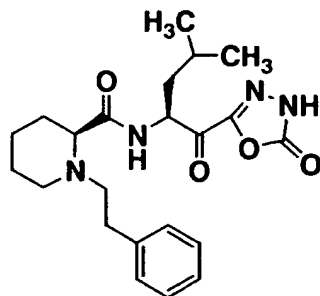


TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.50-7.20 (m, 5H), 6.77-6.44 (br, 1H), 5.35-5.20 (m, 1H),

4.68-4.18 (br, 1H), 3.35-3.00 (br, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.62-2.33 (m, 1H), 2.18-1.19 (m, 10H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

実施例 1 (26)



5

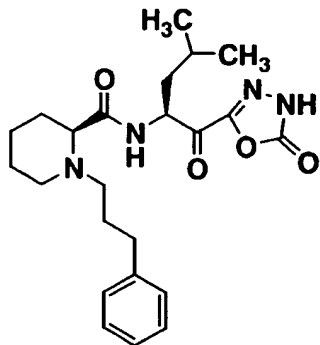
TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.14 (m, 5H), 7.12-6.96 (br, 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 3.43-3.24 (m, 1H), 3.03-2.73 (m, 4H), 2.51-2.36 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.81-1.18 (m, 8H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

10

実施例 1 (27)

1-[(2S)-N-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-2-イル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



15

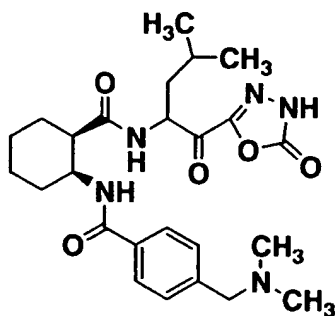
TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.70-7.40 (br, 1H), 7.37-7.07 (m, 5H), 5.44-5.30 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.98-2.48 (m, 5H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.20-1.16 (m, 11H), 1.07-0.83 (m, 6H)。

5

実施例 1 (28)

1 - [(1R, 2S) - 2 - (4-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル] - N - [4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) - 2-ペンチル] カルボキシアミド



10

TLC : R f 0.46 and 0.41 (クロロホルム : メタノール = 7 : 3) ;

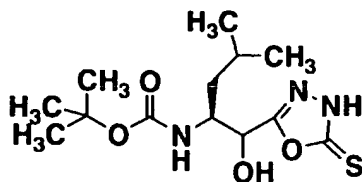
NMR (CDCl₃) : δ 7.76 and 7.73 (each d, J = 7.8 and 7.6 Hz, total 2H), 7.50-7.20 (m, 3H), 6.72 and 6.61 (each d, J = 8.0 and 7.6 Hz, total 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 1H), 3.98, 3.91 and 3.84 (d, d and s, J = 12.4 Hz, total 2H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.61 and 2.51 (each s, total 6H), 2.20-1.40 (m, 11H), 0.95, 0.92, 0.85 and 0.81 (each d, J = 6.2 Hz, total 6H)。

15

参考例 11

(2S) - 2 - (N-t-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-メチル-1-(2-チオキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル) ペンタノール

20



- 参考例 7 で製造した化合物 (3.0 g) の 95% エタノール (55 ml) 溶液に、水酸化カリウム (726 mg) および二硫化炭素 (662 ml) を加え、90°C で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、冷 10% クエン酸水溶液
- 5 を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後、再び 10% クエン酸水溶液を
- を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (3.1
- 10 g) を得た。

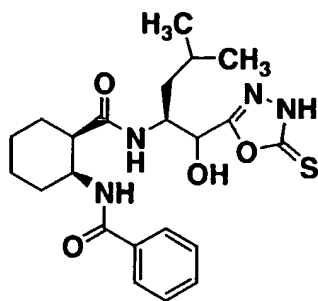
TLC : R_f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 11.80 (br, 1H), 5.28 and 5.09 (each br, total 1H), 5.00-4.40 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 1H), 2.00-1.20 (m, 3H), 1.47 and 1.43 (each s, total 9H), 1.05-0.85 (m, 6H)。

15

参考例 12

1-[(1R, 2S)-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-ヒドロキシ-1-(2-チオ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



参考例 11 で製造した化合物 (350 mg) を用いて、参考例 9 → 参考例 10 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物 (380 mg) を得た。

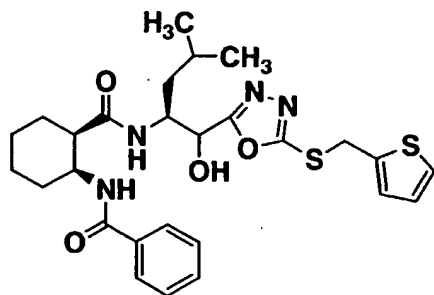
5 TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90-7.70 (m, 2H), 7.60-7.30 (m, 3H), 7.21 and 7.11 (each d, J = 7.0 and 7.6 Hz, total 1H), 6.97 and 6.77 (each d, J = 8.8 and 8.4 Hz, total 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.45-4.15 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 1H), 0.80-0.50 (m, 6H)。

10

参考例 13

1 - [(1R, 2S) - 2 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2S) - 4 - メチル - 1 - ヒドロキシ - 1 - (2 - チエニルメチルチオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



15

参考例 12 で製造した化合物 (360 mg) の DMF (1.6 ml) 溶液に、炭酸カリウム (133 mg) を加え、3.5 時間攪拌した後、チエニルメチルブ

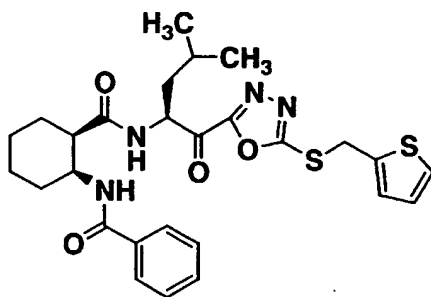
ロミド (186 mg) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (370 mg) を得た。

TLC : R_f 0.33 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.80-7.70 (m, 2H), 7.60-7.35 (m, 3H), 7.30-7.05 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.35-6.20 (m, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.68 and 4.66 (each s, total 2H), 4.60-4.15 (m, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 11H), 0.90-0.70 (m, 6H)。

参考例 14

1-[(1R, 2S)-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-チエニルメチルチオ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド



参考例 13 で製造した化合物 (365 mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物 (330 mg) を得た。

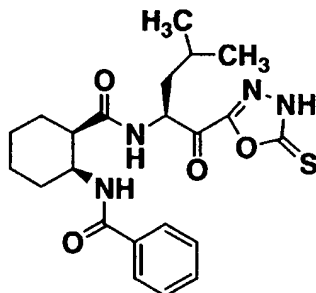
TLC : R_f 0.35 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.77 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.30-7.10 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m,

1H), 4.79 (s, 2H), 2.87 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 2

- 5 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - チオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド



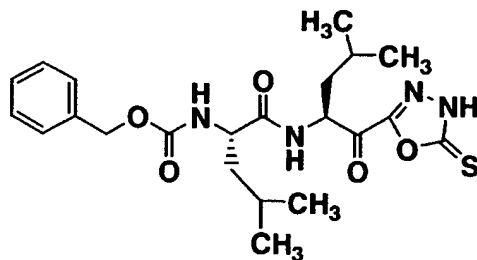
- 参考例 14 で製造した化合物 (325 mg) の酢酸エチル (2 ml) 溶液
 10 に、4 N 塩酸の酢酸エチル溶液 (6 ml) を加え、終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、トルエン共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1 → 3 : 2) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (130 mg) を得た。

- TLC : R_f 0.47 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 96 : 3 : 3) ;
 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.78 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.55-7.30 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.40-5.10 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 2.97 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20-1.30 (m, 11H), 1.00-0.70 (m, 6H)。

実施例 2 (1)

- 20 (2 S) - N - [2 (S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - チオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 4 - メチル - 2

ー（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ペンタンアミド



参考例 11 で製造した化合物、およびベンジルオキシカルボニルロイシンを用いて、参考例 12 → 参考例 13 → 参考例 14 → 実施例 2 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 4 : 8 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (s, 5H), 6.98 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 12H)。

10

[製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- | | | |
|----|--|-------------|
| 15 | ・ N-[(1S)-2-(2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-5-イル)-1-(2-メチルプロピル)-2-オキソエチル][(2S,1R)-2-(フェニルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド | 5.0 g |
| | ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) | 0.2 g |
| 20 | ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) | 0.1 g |
| | ・ 微結晶セルロース | 4.7 g |

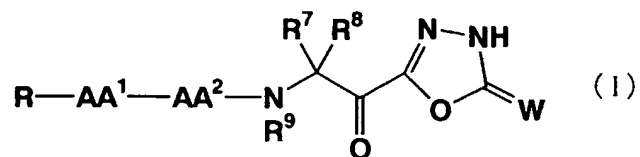
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 0 0 本を得た。

- | | | |
|----|---|--------------|
| 5 | ・ N - [(1 S) - 2 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 1 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソエチル] [(2 S, 1 R) - 2 - (フェニルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド | 2.0 g |
| | ・ マンニトール | 20 g |
| 10 | ・ 蒸留水 | 500m l |

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表わし、

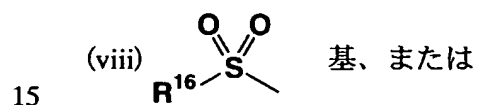
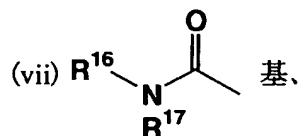
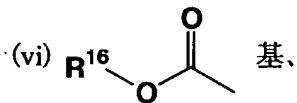
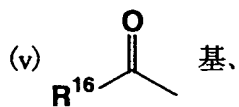
Rは

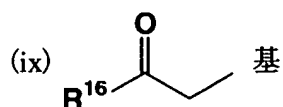
(i) 水素原子、

(ii) C 1 ~ 8 アルキル基、

(iii) C y c A 基、

10 (iv) ハロゲン原子、C y c A 基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシアノ基から選択される基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基、





を表わし、

Cyc Aは単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環、または単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／また

5 は1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環を表わし、

R¹⁶は

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、

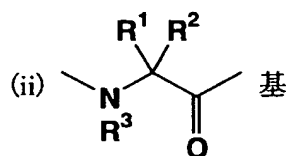
10 (4) Cyc A基、

(5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、Cyc A基、NR¹⁸R¹⁹基および-NHC(O)-Cyc A基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

15 R¹⁷は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

R¹⁸およびR¹⁹は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

AA¹は(i)単結合、または



20 (基中、R¹およびR²は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(i) 水素原子、

(ii) C 1～8アルキル基、

(iii) C y c A 基、および

(iv) 以下の (1) ~ (8) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし：

- (1) $-NR^{21}R^{22}$ 基、(2) $-OR^{23}$ 基、(3) $-SR^{24}$ 基、(4) $-CO$
 5 R^{25} 基、(5) $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$ 基、(6) グアニジノ基、(7) C y
 c A 基、(8) $-NR^{26}SO_2R^{21}$ 基；あるいは

R^1 と R^2 は一緒になって C 2 ~ 8 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。) を表
 10 わし、

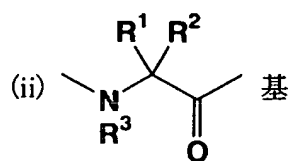
R^{20} は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COO-$ (C 1 ~ 4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{26} は、それぞれ同じかもしくは異なって、
 15 水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、 R^{25} は C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{21}R^{22}$ 基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-OR^{23}$ 基 (基中、 R^{23} は前記と同じ意味を表わす。) またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

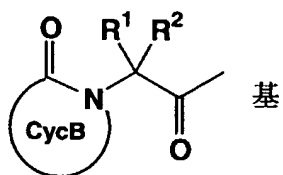
20 R^3 は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わすか、あるいは

R^3 は R^1 と一緒になって、C 2 ~ 6 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。) を
 25 表わす。) を表わすか、あるいは

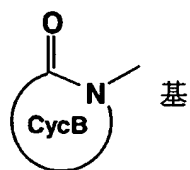
AA¹が



を表わすとき、Rと一緒に、



(基中、

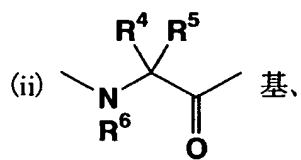


5

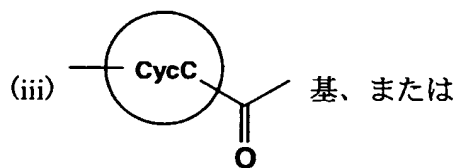
は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、

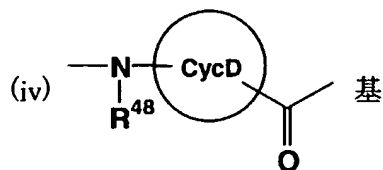
AA²は

(i) 単結合、



10





(基中、 R^4 および R^5 はそれぞれ同じかもしくは異なって、

(1) 水素原子、

(2) C 1～8アルキル基、

5 (3) Cyc A基または

(4) 以下の(a)～(h)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

(a) $-NR^{41}R^{42}$ 基、(b) $-OR^{43}$ 基、(c) $-SR^{44}$ 基、(d) $-CO$
 R^{45} 基、(e) $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$ 基、(f) グアニジノ基、(g) Cy

10 c A基、(h) $-NR^{46}SO_2R^{41}$ 基；あるいは

R^4 と R^5 は一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

15 R^{40} は水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ (C 1～4アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{46} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 R^{45} はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{41}R^{42}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{43}$ 基（基中、 R^{43} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

R^6 は水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって

置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

R⁶はR⁴と一緒にあってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または-NR⁴⁰-基に置き換わってもよく、該アルキレンは-NR⁴¹R⁴²基または-OR⁴³基によって置換されていてよい。）を表

5 わし、

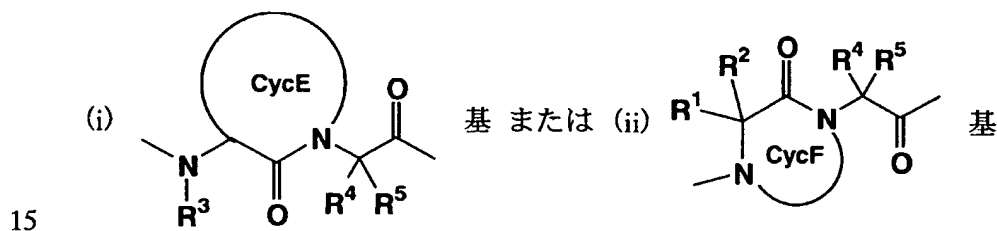
R⁴⁸は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わすか、またはAA¹が単結合のとき、Rと一緒にあってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または-NR⁴⁷-基（基中、R⁴⁷基は水素原子またはC 1～4アル

10 キル基を表わす。）に置き換わってもよい。）を表わし、

Cyc Cは3～17員の単環または二環式複素環を表わし、

Cyc DはC 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または3～14員の単環もしくは二環式複素環を表わす。）を表わすか、あるいは、

AA²はAA¹と一緒にあって、



（基中、Cyc Eは4～18員の単環または二環式複素環を表わし、

Cyc Fは5～8員の単環式複素環を表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）を表わしてもよく、

R⁷およびR⁸は、それぞれ同じかもしくは異なって、

20 (i)水素原子、

(ii)C 1～8アルキル基、

(iii)Cyc A基、または

(iv)以下の(1)～(8)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

- (1) $-NR^{61}R^{62}$ 基、(2) $-OR^{63}$ 基、(3) $-SR^{64}$ 基、(4) $-COR^{65}$ 基、(5) $-NR^{66}CONR^{61}R^{62}$ 基、(6) グアニジノ基、(7) C y c A基、または(8) $-NR^{66}SO_2R^{61}$ 基；あるいは
- R⁷とR⁸は一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}$ -基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

- 10 R⁶⁰は水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ (C 1～4アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴およびR⁶⁶は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、R⁶⁵はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{63}$ 基（基中、R⁶³は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- R⁹は水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

- R⁹はR⁷と一緒にC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}$ -基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わす。

- 25 ただし、R、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R¹⁶基中のC y c A基は、それぞれ同じかもしくは異なってもよく、さらにC y c A、C y c B、

Cyc C、Cyc D、Cyc EおよびCyc Fは、それぞれ独立して1～5個のR²⁷基によって置換されていてもよい：

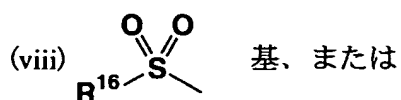
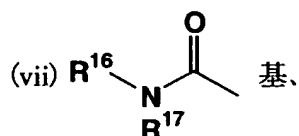
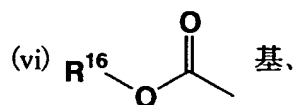
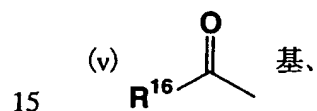
R²⁷基は

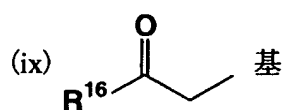
- (1) C 1～8アルキル基、
- 5 (2) ハロゲン原子、
- (3) -NR¹¹R¹²基、
- (4) -OR¹³基、
- (5) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (6) ニトロ基、
- 10 (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
- (10) -SR¹⁴基、
- (11) -COR¹⁵基、
- 15 (12) オキソ基、
- (13) -SO₂R¹⁵基、
- (14) -OCF₃基、または
- (15) 以下の(a)～(m)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基：
- 20 (a) ハロゲン原子、(b) -NR¹¹R¹²基、(c) -OR¹³基、(d) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、(j) -SR¹⁴基、(k) -COR¹⁵基、(l) -SO₂R¹⁵基または(m) -OCF₃基（基中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、-COO- (C 1～4アルキル) 基、フェニル基
- 25 またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、R¹³お

よび R^{14} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 R^{15} はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{11}R^{12}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{13}$ 基（基中、 R^{13} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。] で示される1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体、またはその非毒性塩。

2. R^8 が

- 10 (i) 水素原子、
 (ii) C 1～8アルキル基、
 (iii) C y c A基、
 (iv) C y c A基およびニトロ基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、



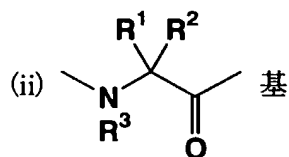


であり、

- Cyc Aが1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式のC3～15炭素環、または単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環であり、
 R^{27} 基が
- (1) C1～8アルキル基、
 - (2) ハロゲン原子、
 - 10 (3) $-NR^{11}R^{12}$ 基、
 - (4) $-OR^{13}$ 基、
 - (5) フェニル基、
 - (6) ニトロ基、
 - (7) トリフルオロメチル基、
 - 15 (8) シアノ基、
 - (9) テトラゾール基、
 - (10) $-SR^{14}$ 基、
 - (11) $-COR^{15}$ 基、
 - (12) オキソ基、および
 - 20 (13) 以下の(a)～(k)から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基：
- (a) ハロゲン原子、(b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c) $-OR^{13}$ 基、(d) フェニル基、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) テトラゾール基、(j) $-SR^{14}$ 基、または(k) $-COR^{15}$ 基（基中、すべての基は請求の範囲1と同じ意味を表わす。）であり、

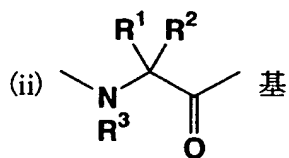
R^{16} が

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- 5 (4) C y c A基、
- (5) C y c A基および-NHC (O) -C y c A基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、
- (6) C y c A基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または
- (7) C y c A基によって置換されたC 2～8アルキニル基を表わし、
- 10 A A¹が(i)単結合、または

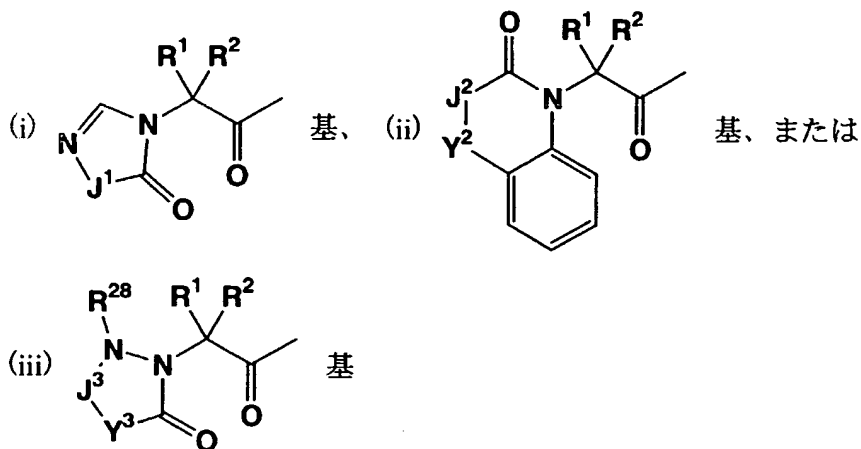


であるか、あるいは

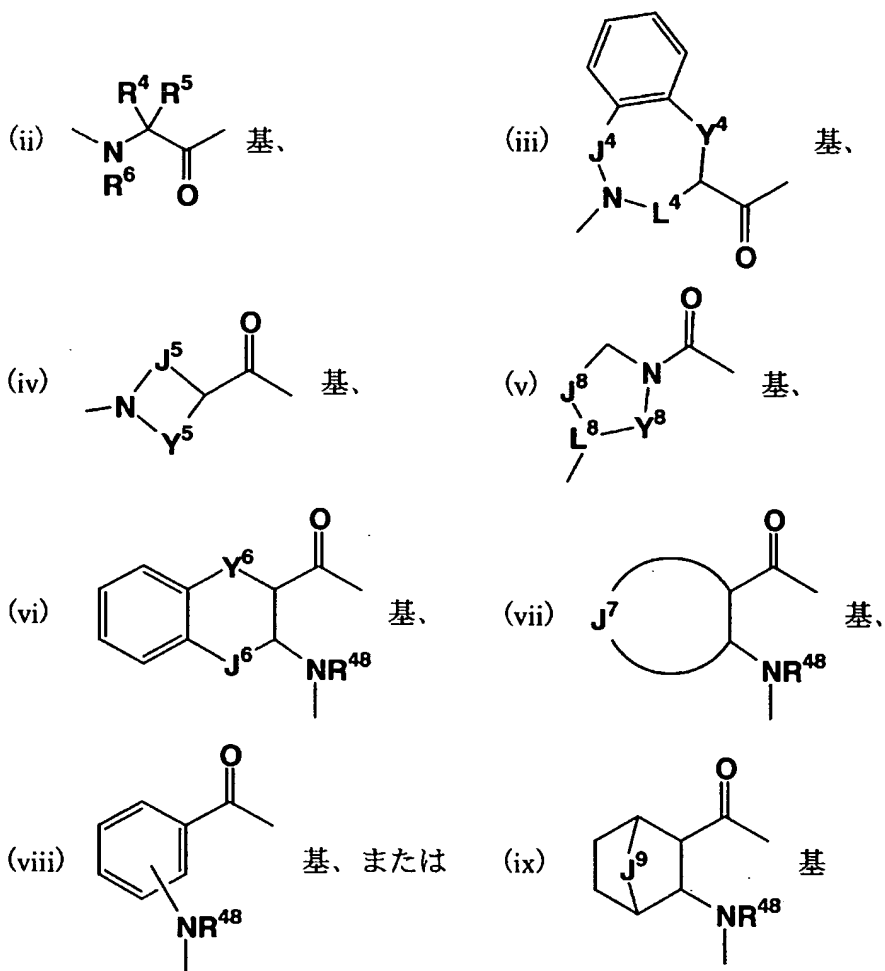
A A¹が



- 15 を表わすとき、Rと一緒に、



- (基中、 J^1 は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{29}-$ 基(基中、 R^{29} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、 $C1\sim3$ アルキレン基または $C2\sim3$ アルケニレン基を表わし、
- 5 J^2 は単結合または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、
 Y^2 は $-N=CH-$ 基、 $-CH=N-$ 基または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、
 J^3 はカルボニル基または $C1\sim3$ アルキレン基を表わし、
 Y^3 は $C1\sim3$ アルキレン基、酸素原子または $-NR^{29}-$ 基(基中、 R^{29} は
- 10 前記と同じ意味を表わす。)を表わし、
 R^{28} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わすか、または
 R^{28} は R^1 と一緒に $C2\sim4$ アルキレン基を表わし、
その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わし、
- 15 それぞれの環は、1～5個の R^{27} 基によって置換されていてもよい。)で示される基を表わし、
 AA^2 が
(i) 単結合、



(基中、 J^4 、 Y^4 、 L^4 はそれぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし(ただし、 J^4 、 Y^4 、 L^4 が同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

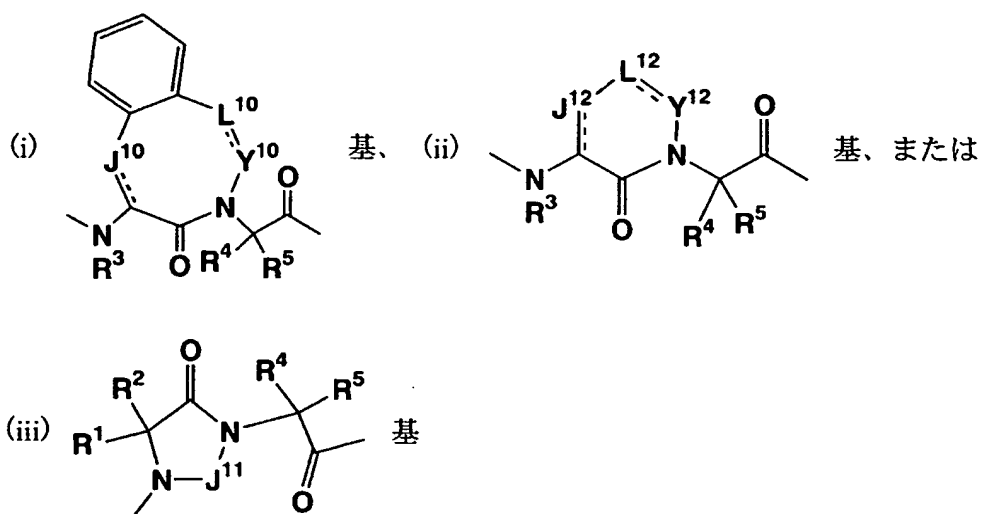
5 J^5 はC 1～6アルキレン基を表わし、

Y^5 は単結合、C 1～3アルキレン基または $-\text{NR}^{67}-$ 基(基中、 R^{67} は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

J^8 はC 1～5アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わっ

10 てもよい。)を表わし、

- Y⁸は単結合またはC 1～4アルキレン基を表わし、
 L⁸は-N-基、または-CH-基を表わし、
 J⁶およびY⁶は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3
 アルキレン基を表わし（ただし、J⁶およびY⁶が同時に単結合を表わすこと
 5 はないものとする。）、
 J⁷はC 1～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子ま
 たは-NR⁶⁷-基（基中、R⁶⁷は前記と同じ意味を表わす。）に置き換わっ
 てもよい。）を表わし、
 J⁹はC 1～3アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または-NR⁶⁷-基（基中、
 10 R⁶⁷は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、
 R⁴⁸は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によ
 って置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
 その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わし、それぞれの環は、1～5
 個のR²⁷基によって置換されていてもよい。）であるか、あるいは
 15 AA²はAA¹と一緒に、



(基中、

は単結合または二重結合を表わし、

J^{10} および Y^{10} は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし、

- 5 L^{10} は単結合、C 1～3アルキレン基、 $-NR^{57}-$ 基（基中、 R^{57} は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）、 $-N=$ 基、酸素原子または $-S(O)_p-$ 基（基中、 p は0または1～2の整数を表わす。）を表わし、

- J^{12} および Y^{12} は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし、

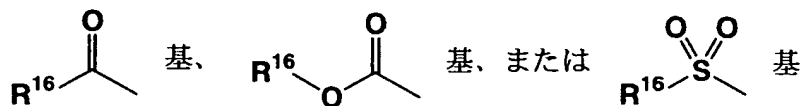
L^{12} はC 1～3アルキレン基、 $-NR^{57}-$ 基（基中、 R^{57} は前記と同じ意味を表わす。）、 $-N=$ 基、 $=N-$ 基、酸素原子または $-S(O)_p-$ 基（基中、 p は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、

J^{11} はカルボニル基またはC 2～4アルキレン基を表わし、

- 15 その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わし、それぞれの環は、1～5個の R^{27} 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

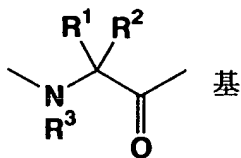
その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。）で示される請求の範囲1に記載の化合物、またはその非毒性塩。

- 20 3. R がC 1～8アルキル基、Cyc A基もしくはニトロ基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、



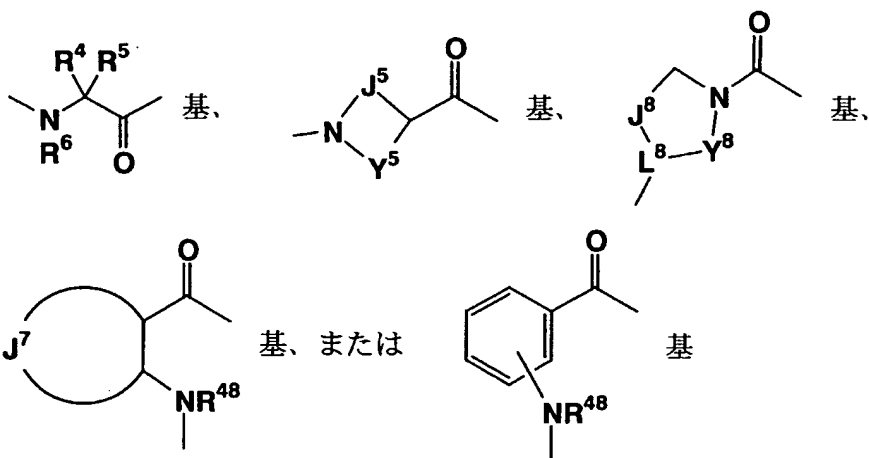
であり、

AA^1 が単結合、または



であり、

AA²が単結合、



- 5 (基中、すべての記号は請求の範囲2と同じ意味を表わす。)である請求の範囲2に記載の化合物、またはその非毒性塩。

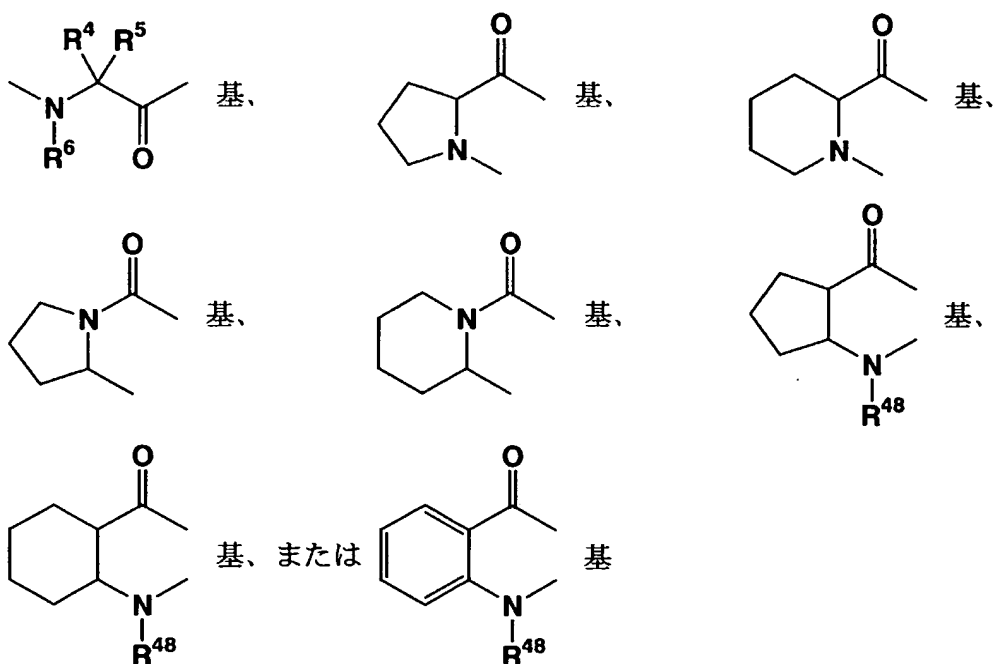
4. R¹⁶がC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、CycA基、またはCycA基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基もしくはC2～8アルキニル基であり、CycA基が単環もしくは二環式のC5～10の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であり、
- 15 R¹が水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはNH₂基、C1～4アルコキシ基、SH基、SCH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、

COOH基、CONH₂基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基であり、かつR²が水素原子であるか、あるいはR¹とR²が一緒になってC 3～6アルキレン基であり、

R³が水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいはR³とR¹が一緒

5 になってC 2～4アルキレン基であり、

AA²が単結合、



であり、

R⁴が水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH₂基、C 1～

10 4アルコキシ基、SH基、SCH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH₂基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基であり、かつR⁵が水素原子であるか、あるいはR⁴とR⁵が一緒になってC 3～6アルキレン基であり、

R⁶が水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいはR⁶とR⁴が一緒

- 5 になってC 2～4アルキレン基であり、
 R⁴⁸が水素原子またはC 1～4アルキル基であり、
 R⁷が水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH₂基、C 1～
 4アルコキシ基、SH基、SCH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、
 5 COOH基、CONH₂基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドール
 で置換されたC 1～8アルキル基であり、かつR⁸が水素原子であるか、ある
 いはR⁷とR⁸が一緒になってC 3～6アルキレン基であり、
 R⁹が水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいはR⁹とR⁷が一緒
 10 になってC 2～4アルキレン基である請求の範囲3に記載の化合物、または
 その非毒性塩。

5. R¹⁶がハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基お
 よびNR¹⁸R¹⁹基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル
 基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基である請求の範囲1
 15 記載の化合物、またはその非毒性塩。

6. R¹⁶が(1) 1～5個の置換基R²⁷を有するCycA基、または
 (2) 1～5個の置換基R²⁷を有するCycA基で置換されているC 1～8
 アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基
 20 (ただし(1)、(2)中のR²⁷基のうち少なくとも1個は、
 (i) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
 (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
 (iii) -SO₂R¹⁵基、(iv) -OCF₃基、および
 (v) (a) ハロゲン原子、(b) -NR¹¹R¹²基、(c) -OR¹³基、(d) C
 25 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロ
 メチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

(j) $-SR^{14}$ 基、(k) $-COR^{15}$ 基、(l) $-SO_2R^{15}$ 基および(m) $-OCF_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基(ただし、少なくとも1個はC5～10の単環もしくは二環式炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-SO_2R^{15}$ 基または $-OCF_3$ 基から選択される基である。)から選択される基である。)である請求の範囲1記載の化合物またはその非毒性塩。

7. AA^1 が単結合であり、 R^{48} 基とR基が一緒になって表わす基がC2～6アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}$ 基(基中、 R^{47} 基は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)に置き換わってもよい。)である請求の範囲1に記載の化合物。

8. Wが酸素原子である請求の範囲1記載の化合物またはその非毒性塩。

9. Wが硫黄原子である請求の範囲1記載の化合物またはその非毒性塩。

10. 化合物が

(1) 1-[(1R, 2S)-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]カルボキシアミド、

(2) (2S)-N-[(2S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-4-メチル-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタンアミド、

(3) N-[4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]シクロヘキサンカルボキサミド、

(4) 1-[(1S, 2R)-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N

- [4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジア
 ゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド、
 (5) 1-[(1 S, 2 R)-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]-N
 -[(2 S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オ
 5 キサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド、
 (6) 1-(2-ベンジルオキシ)フェニル-N-[4-メチル-1-オキソ-
 1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペン
 チル] カルボキシアミド、
 (7) N-[4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-オキサ
 10 ジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル]-3-シクロペンチルプロパンア
 ミド、
 (8) (2 S)-N-[(2 S)-1-オキソ-1-(2-オキソ-1, 3, 4-
 -オキサジアゾリン-5-イル)-4-フェニル-2-ブチル]-4-メチ
 ル-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタンアミド、
 15 (9) 1-[(1 R, 2 S)-2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)シクロヘ
 キシル]-N-[(2 S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オキソ-1,
 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボキシアミド、
 (10) 1-[(1 R, 2 S)-2-(キノキサリン-2-イルカルボニルアミノ)
 シクロヘキシル]-N-[(2 S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オ
 20 キソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボ
 キシアミド、
 (11) 1-[(1 R, 2 S)-2-(ナフタレン-2-イルカルボニルアミノ)
 シクロヘキシル]-N-[(2 S)-4-メチル-1-オキソ-1-(2-オ
 キソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-5-イル)-2-ペンチル] カルボ
 25 キシアミド、
 (12) 1-[(1 R, 2 S)-2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボ

- ニルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (13) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (14) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (15) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フェニルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (16) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (17) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - t - ブチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (18) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (19) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] -N- [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、

- (20) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (21) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ピリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 5 (22) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - メチルチオピリジン - 3 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 10 (23) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (2 - クロロピリジン - 5 - イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 15 (24) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 20 (25) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (26) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (N - ベンゾイル - N - メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- 25

- (27) 1 - [(2 S) - N - フェネチルピペリジン - 2 - イル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (28) 1 - [(2 S) - N - (3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 2 - イル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、
- (29) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミドまたはその非毒性塩である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその非毒性塩。

1 1. 化合物が

- (1) 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] - N - [(2 S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - チオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] カルボキシアミド、または
- (2) (2 S) - N - [2 (S) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (2 - チオ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 5 - イル) - 2 - ペンチル] - 4 - メチル - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ペンタンアミドまたはその非毒性塩である請求の範囲 1 に記載の化合物、またはその非毒性塩。

1 2. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される 1, 3, 4 - オキサジアゾリン誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- 1 3. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される 1, 3, 4 - オキサジアゾリン誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有するシステイン

プロテアーゼ阻害剤。

- 1 4. システインプロテアーゼがカテプシンK、カテプシンS、カテプシンL、カテプシンB、カテプシンH、カルパインまたはカスパーゼ-1である請求の範囲13に記載の阻害剤。

1 5. システインプロテアーゼがカテプシンKである請求の範囲14に記載の阻害剤。

- 10 1 6. システインプロテアーゼがカテプシンSである請求の範囲14に記載の阻害剤。

- 1 7. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示される1, 3, 4-オキサジアゾリン誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、アポトーシスによる疾患、免疫応答の異常による疾患、自己免疫性疾患、生体構成蛋白質の分解による疾患、ショック、循環器系異常、血液凝固系の異常、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)およびAIDS関連疾患(ARC)、寄生虫性疾患、神経変性性疾患、肺障害、骨吸収性疾患、内分泌亢進性疾患の予防および／または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D271/10, C07D271/12, C07D413/12, C07D413/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/5355, A61K31/427, A61K31/454, A61P29/00, A61P37/06, A61P7/04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/28, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D271/10, C07D271/12, C07D413/12, C07D413/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/5355, A61K31/427, A61K31/454, A61P29/00, A61P37/06, A61P7/04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/28, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/49190, A (Cortech, Inc.), 05 November, 1998 (05.11.98) & EP, 979242, A	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 February, 2001 (13.02.01)

Date of mailing of the international search report
27 February, 2001 (27.02.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D271/10, C07D271/12, C07D413/12, C07D413/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/5355, A61K31/427, A61K31/454, A61P29/00, A61P37/06, A61P7/04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/28, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D271/10, C07D271/12, C07D413/12, C07D413/06, C07K5/065, C07K5/062, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/5355, A61K31/427, A61K31/454, A61P29/00, A61P37/06, A61P7/04, A61P9/00, A61P35/00, A61P31/18, A61P33/10, A61P25/18, A61P25/28, A61P11/00, A61P3/14, A61P5/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/49190, A (Cortech, Inc.) 5. 11月. 1998 (05. 11. 98) & EP, 979242, A	1-17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 13. 02. 01	国際調査報告の発送日 27.02.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 